133-Xenon-Muskelclearance als Prüfparameter für die Wirkung von Angiopharmaka, dargestellt an der Durchblutungsmessung der unteren Extremität

Hans-Joachim Fraitzl

1971

AUS DER II. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Kom. Direktor: Prof. Dr. M. M. Forell

^{133}XENON - MUSKELCLEARANCE

als Prüfparameter für die Wirkung von Angiopharmaka dargestellt an der Durchblutungsmessung der unteren Extremität

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfasst und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Hans-Joachim Fraitzl

aus München

München 1971

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. P. Dieterle

Mitberichterstatter: Prof. Dr. M. M. Forell

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung

9.2.1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit gewidmet

^{133}XENON - MUSKELCLEARANCE

als Prüfparameter für die Wirkung von Angiopharmaka dargestellt an der Durchblutungsmessung der unteren Extremität

1. Die ^{133}Xenon-Muskelclearance
1.1. Apparatur und Technik
1.2. Versuchsanordnung
1.3. Auswertung der Kurven
1.3.1. Ableitung der Durchblutungsformel
1.3.2. Beispiel einer Kurvenauswertung
1.4. Problematik der Untersuchungsreihe in der vorliegenden Arbeit

2. Therapieversuche peripherer Durchblutungsstörungen mit verschiedenen Präparaten

AKUTVERSUCHE

2.1. LAMURAN(R)
2.1.1. Ergebnisse in Ruhe und Hyperämie
2.1.2. Signifikante Ergebnisse vor und nach Behandlung
2.1.3. Patientenkollektiv
2.1.4. Statistische Auswertung
2.1.5. Diskussion der Statistik

2.2. HEXANITOL(R)
2.2.1. Ergebnisse in Ruhe und Hyperämie
2.2.2. Signifikante Ergebnisse vor und nach Behandlung
2.2.3. Patientenkollektiv
2.2.4. Statistische Auswertung
2.2.5. Diskussion der Statistik

2.3. DUSODRIL(R)
2.3.1. Ergebnisse in Ruhe und Hyperämie
2.3.2. Signifikante Ergebnisse vor und nach Behandlung (Kurvenbild)
2.3.3. Patientenkollektiv
2.3.4. Statistische Auswertung
2.3.5. Diskussion der Statistik

2.4. MF 707a Dosierung 0,025 mg/kg
2.4.1. Ergebnisse in Ruhe und Hyperämie
2.4.2. Signifikante Ergebnisse vor und nach Behandlung
2.4.3. Patientenkollektiv
2.4.4. Statistische Auswertung
2.4.5. Diskussion der Statistik

2.5. MF 707a Dosierung 0,045 mg/kg
2.5.1. Ergebnisse in Ruhe und Hyperämie
2.5.2. Signifikante Ergebnisse vor und nach Behandlung
2.5.3. Patientenkollektiv
2.5.4. Statistische Auswertung
2.5.5. Diskussion der Statistik

2.6. MF 707a Dosierung 0,1 mg/kg
2.6.1. Ergebnisse in Ruhe und Hyperämie
2.6.2. Signifikante Ergebnisse vor und nach Behandlung
2.6.3. Patientenkollektiv
2.6.4. Statistische Auswertung
2.6.5. Diskussion der Statistik

2.7. VASCUNICOL KIV-2
2.7.1. Ergebnisse in Ruhe und Hyperämie
2.7.2. Signifikante Ergebnisse vor und nach Behandlung
2.7.3. Patientenkollektiv
2.7.4. Statistische Auswertung
2.7.5. Diskussion der Statistik

LANGZEITVERSUCHE

2.8. RONICOL RETARD(R)
2.8.1. Ergebnisse in Ruhe und Hyperämie
2.8.2. Signifikante Ergebnisse vor und nach Behandlung (Kurvenbilder)
2.8.3. Patientenkollektiv
2.8.4. Statistische Auswertung
2.8.5. Diskussion der Statistik

2.9. HEXANICIT FORTE(R)
2.9.1. Ergebnisse in Ruhe und Hyperämie
2.9.2. Signifikante Ergebnisse vor und nach Behandlung
2.9.3. Patientenkollektiv
2.9.4. Statistische Auswertung
2.9.5. Diskussion der Statistik

2.10. VASCUNICOL KIV-2
2.10.1. Ergebnisse in Ruhe und Hyperämie
2.10.2. Signifikante Ergebnisse vor und nach Behandlung
2.10.3. Patientenkollektiv
2.10.4. Statistische Auswertung
2.10.5. Diskussion der Statistik

3. Varianzanalyse

3.1. Ergebnisse und Diskussion der Varianzanalyse
3.1.1. Ruhedurchblutung
3.1.2. Hyperämie

3.2. Signifikanzprüfung zwischen den Gruppen für die Ruhedurchblutung

3.3. Signifikanzprüfung zwischen den Gruppen für die Hyperämie

3.4. Prüfung der Gruppen auf $\Delta\ \bar{x}_1 - \bar{x}_2$ und %-uelle Veränderung für die Ruhedurchblutung

3.5. Prüfung der Gruppen auf $\Delta\ \bar{x}_1 - \bar{x}_2$ und %-uelle Veränderung für die Hyperämie

3.6. Repräsentative Beispiele für die Hyperämie aus den verschiedenen Gruppen
3.6.1. Kasuistik zu diesen Fällen

4. Doppelversuche

4.1. Ergebnisse und Diskussion der Doppelversuche

4.2. Graphische Darstellung der gesamten Präparateprüfung

5. Weitere Meßergebnisse

5.1. Normwerte Beindurchblutung
5.1.1. Neue $\bar{x}$ - Werte der Arbeit
5.1.2. Pathologische Werte
5.1.3. nach Schweregraden
5.1.4. nach Alters- und Geschlechtsverteilung

5.2. Normwerte, neue $\bar{x}$ - Werte der Arbeit und pathologische Werte Armdurchblutung
5.2.1. Extremwerte
5.3. Hyperkinetisches Herzsyndrom

6. Zusammenfassung
6.1. Ergebnisse der Präparateprüfung
6.1.1. Statistische Auswertung der Hyperämie-Werte, die durch die einzelnen Präparate angehoben werden konnten
6.1.2. Zusammenfassung dieser Ergebnisse

6.2. Schlußfolgerung

7. Literaturverzeichnis

Die Zahl der Patienten mit peripheren Durchblutungsstörungen ist groß. Sie wird noch größer und eklatanter sein, je breiter angelegt eine Untersuchung in der hoch zivilisierten Bevölkerung ist (vgl. a. die Ergebnisse der Röntgenreihenuntersuchung, die Erhebung der Diabeteskranken 1969 usw.), und je genauer eine Aussage über die Durchströmung in der Peripherie ist. Der Methoden gibt es viele, angefangen von der einfachsten, der Inspektion und Palpation bis hin zu hochdifferenzierten, wie es die Isotopentechnik darstellt. Auf die verschiedenen Methoden, ihre Vor- und Nachteile soll hier nicht eingegangen werden.

1.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, periphere Durchblutungsstörungen der Extremitätenmuskulatur mittels der Xenon 133-Clearance zu verifizieren, und Therapieversuche mit verschiedenen, zum Teil schon im Handel stehenden Medikamenten, um Akutversuch im Anschluß an die erste Messung, und im Langzeitversuch über 4 Wochen einzuleiten und zu beobachten.

Zu den Untersuchungen, über die diese Arbeit berichten soll, wurde die Radioxenonmethode, die L A S S E N und Mitarbeiter 1964 (1) (2) angegeben haben, verwendet. Über Radionuklide allgemein, die verschiedenen Isotopenmethoden in dem uns interessierenden Abschnitt, und die physikalischen Grundlagen, speziell für die Berechnung der Muskeldurchblutung wurde ausführlich von P E C H A R T-S C H E K (3) und P F L E G H A R (4) abgehandelt, die in Versuchsanordnung und Ausführung der Untersuchung nach dem gleichen Prinzip wie in der vorliegenden Arbeit vorgingen. Dazu sollen nur einige wichtige Fakten wiederholt und ergänzt werden.

Xenon ist ein inertes Gas, das mit den Zellbestandteilen keine chemische Reaktion eingeht, und auf Grund seiner lipophilen Eigenschaft keine Diffusionsschranke für die Zellmembran besitzt, K E T Y, S.S. (26). Infolgedessen besteht ein vollkommenes bzw. fast vollkommenes Diffusionsgleichgewicht zwischen Kapillarblut und umliegendem Gewebe. Xenon 133 wird künstlich durch Neutronenbeschuß erzeugt. Es besitzt eine physikalische Halbwertzeit von 2, 3 Tagen, und wird vom Organismus durch die Lunge abgeatmet. Von großem Vorteil für den Patienten ist die relativ geringe Strahlenbelastung, da bis 90 % der Aktivität bereits mit den ersten Expirationen ausgeschieden wird. Xenon ist ein γ-Strahler (81 KeV), das Isotop verändert seine Stellung im Periodensystem nach den Verschiebungssätzen von S O D D Y und F A J A N S nach folgender Gleichung:

$$^{133}_{54}Xe \xrightarrow{\gamma} {}^{132}_{55}Cs + {}^{1}e^{\ominus}$$

1.1. Die Aktivität eines radioaktiven Präparats ist ein Maß für die Anzahl der Atomkerne, die in der Zeiteinheit in dem betreffenden Präparat zerfallen. Die Einheit der Aktivität ist die Aktivität von 1g Radium = 1 Ci. In einem Präparat, das die Aktivität von 1 Ci hat, zerfallen pro Sekunde $3,7 \times 10^{10}$ Atomkerne.

Die Zahl der ausgesandten γ-Quanten pro Zeiteinheit wird von einem Szintillationsgerät bestimmt. Die γ-Quanten übermitteln im Szintillationskristall ihre Energie auf Sekundärelektronen, die im Szintillationskristall Licht emittieren. Das Licht setzt auf einer Photokathode Elektronen frei, die in mehreren Spannungsfeldern beschleunigt werden. Sie lösen daher an der Schlüsselelektrode ein Vielfaches der ursprünglich an der Photokathode freigesetzten Elektronen aus. Der Eingangsimpuls kann bis millionenfach verstärkt werden, so daß das

Zählgerät ein messbarer Spannungsimpuls erreicht. Vom Zähler werden die erfassten Impulse an ein mechanisches Schreibgerät weitergegeben. Über einen Transformatorverstärker kann die von der Schlüsselelektrode abgenommene Spannung noch zusätzlich für die verschiedenen Bereiche des Schreibgeräts verändert werden. Durch die entsprechende Wahl der Zeitkonstanten lässt sich zu jedem Zeitpunkt das Integral der Zählraten während einer eingestellten Zeit (0.3, 0.10 usw.) aufzeichnen.

1.2. Versuchsanordnung.

Der Patient liegt bequem in Rückenlage auf dem Untersuchungstisch. (Abb. 1) Eine Handbreit über dem Knie werden an den beiden Oberschenkeln die Druckmanschetten, die an einem Manometer verbunden sind, locker angelegt, aber noch nicht aufgepumpt. Über beiden mm. tibiales anteriores wird im mittleren Drittel eine entsprechende Stelle markiert, und pro Muskel 50 - 100 µCi Xe 133 injiziert. Darauf adaptiert man die Kollimatoren des Szintillationszählers über die Injektionsstellen in der Weise, daß sie ohne Druck der Haut anliegen. Anschließend wird der optimale Zählbereich für beide Zählkanäle gewählt.

Nun wartet man ungefähr 3 - 4 Minuten, bis die vom Potentiometer anfangs geschriebene Kurve in den Verlauf einer Geraden einschwenkt. In diesem Zeitraum breitet sich das Gas im muskulären Gewebe von ungefähr 4 cm^3 aus. Nach einer Adaptionszeit von 4 Minuten wurde die 5. Minute als Ruhedurchblutung aufgezeichnet. Nun pumpt man für 5 Minuten die Manschette auf 250 mm Hg auf, was eine venöse und sicher auch eine arterielle Stauung bedeutet. Von der 7. - 9. Minute mußte der Patient kräftige rhythmische Plantar- und Dorsalflexionen ausführen. Auf die Anbringung eines Ergometers mußte aus verschiedenen Gründen verzichtet werden. Es wurde allerdings genau darauf geachtet, daß aktive Arbeit geleistet wurde. Nach einminütiger Wartezeit wurde der Druck der Manschetten

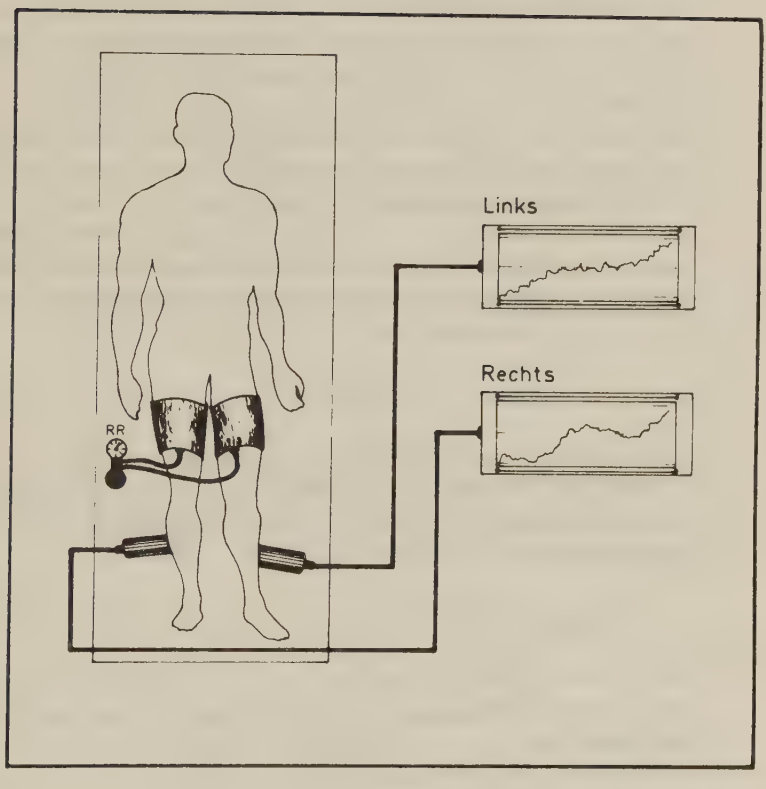


Abb. 1. Schematische Darstellung des auf dem Untersuchungstisch liegenden Patienten, mit Versuchsanordnung der Apparatur.

abgelassen, und man beobachtete einen mehr oder weniger steilen Abfall (je nach Schädigung) der Kurve - die Hyperämiephase - die nach ungefähr 2 Minuten Dauer wieder in die Ruhedurchblutung zurückkehrte. Während dieser künstlich erzeugten Ischämie von 5 Minuten Dauer, ergibt sich ein steiler Abfall des Gefäßtonus (A B R A M S, B A R K E R, B U T T E R F I E L D (5)). Allgemein nimmt man heute an, daß ein metabolischer Faktor, d.h. ein Ansammeln von Stoffwechselprodukten während der Ischämie das Ausmaß der Hyperämie bestimmt (G O L D E N H O F E N, H I L D E B R A N D T (6)). Die ischämische Muskelarbeit gilt als maximaler Anreiz zur Dilatation der Skelettmuskulaturgefäße, die dann zur reaktiven Hyperämie führt (L I N D B J E R G, J.F. (7)).

1.3. Auswertung der Kurven

1.3.1. Ableitung der Durchblutungsformel

Wie in der Vorbemerkung angedeutet, besteht ein Diffusionsgleichgewicht von Xe 133 zwischen Kapillarblut und Muskelgewebe (C O N N, H.L. (8)).

$$C_{Muskel} = \lambda \cdot C_{Blut} \qquad [1]$$

Bei einem Hämatocrit von 40 ist λ = 0,70, da das lipophile Gas dreimal mehr an Erythrozyten als an das Plasma gebunden ist.
Nach dem 1. F I C K'schen Gesetz gilt:

$$Q' = F\,(C_a - C_v) \qquad [2]$$

Q' ist die 1. Ableitung von Q nach der Zeit F ist der Blutfluss/min. in dem Gewebsblock der das Isotop enthält.

$F = \frac{1}{100} \cdot MDB \cdot G$ MDB ist die Blutdurchströmung pro 100 gr Gewebe, G ist das Muskelgewicht in gr.

C_a = arterielle Konzentration von Xe 144 in µCi/ml
= 0, da nach dem 1. Umlauf ~ 90 % abgeatmet wird
C_v = venöse Konzentration von Xe 133 in µCi/ml.

In [2] eingesetzt ergibt sich:

$$MDB = -100 \cdot Q' \cdot \frac{1}{G \cdot C_v} \qquad [3]$$

[3] in [1] eingesetzt

$$C_v \cdot G = \frac{1}{0.70} \cdot C_M \cdot G = \frac{1}{0.70} \cdot Q$$

also $MDB = -70 \cdot \frac{Q}{Q}$ (ml/100 gr/min.)

Da dekadisches Papier und Potentiometer verwendet werden, kann die Clearencerate Q/Q direkt aus der Tangente der geschriebenen Kurven erhalten werden.

$$tg\alpha = d \cdot {}^{10}\log \frac{Q}{dt}$$

$$\ln 10 \cdot d\, {}^{10}\log \frac{Q}{dt} = d \cdot \ln \frac{Q}{dt} = \frac{Q'}{Q}$$

Also erhält man:

$$MDB = -70 \cdot \ln (10) \cdot d\, {}^{10}\log \frac{Q}{dt}$$
$$= 161 \cdot D \quad (ml/100\ gr/min.)$$

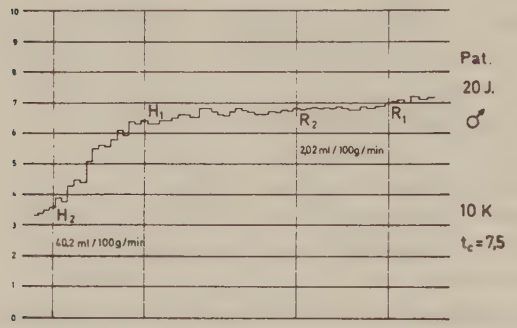
D stellt jenen Teil einer Dekade dar, in welcher die Tangente während einer Minute absinkt.

1.3.2. Beispiele der Kurvenauswertung

Grundsätzlich gibt es vier Möglichkeiten eine Clearancekurve auszuwerten: rechnerisch, graphisch, planimetrisch und die Auswertung mit dem Rechenstab. Die Fehlerbreite zwischen den Möglichkeiten ist so gering, daß nur die in dieser Arbeit ausgeführten Arten, nämlich rechnerisch und Rechenstab gezeigt werden sollen.

Das Beispiel einer Patientenkurve soll die beiden Methoden verdeutlichen.

Abb. 2 Durchblutungskurve eines 20-jährigen männlichen Patienten



Die Ruhedurchblutung ist durch die Punkte R_1 und R_2 bestimmt, der Abstand ist 0,75 inch, der vom Schreibgerät während einer Minute durchfahren wird. Der Impulsbereich lag bei 10K, d.h. die Breite des Papiers von 0 - 10 000 entspricht 0 - 10 000 Impulsen. Bei R_1 wurden also 7,0 . 1000, bei R_2 6,8 . 1000 Impulse registriert. Aus diesen Werten wird die logarithmische Differenz gebildet, mit 161 multipliziert und man erhält die Ruhedurchblutung in (ml/100 gr/min.).

log (7,0 x 1000) - log (6,8 x 1000) =
log 3,84510 - log 3,83251 = 0,01259
0,01259 x 161 = 2,02599

Analog dazu wird die Hyperämie berechnet.
H_1 hat eine Impulszahl von 6,4 . 1000,
H_2 eine von 3,6 x 1000.

log (6,4 x 1000) - log (3,6 x 1000) =
log 3,80618 - log 3,55630 = 0,24988
0,24988 x 161 = 40,23068

Der Hyperämiewert lag damit in der physiologischen Norm.

Die Auswertung mit dem Rechenstab ist wesentlich schneller, und gerade bei dringenden Fällen ist sie die Methode der Wahl.

R_1 wird durch R_2 und H_1 durch H_2 dividiert, das Ergebnis auf der Skala log x abgelesen und mit 1,61 multipliziert. Beachtung fordert nur die richtige Stellung des Komma.

Für denselben Fall bekommt man für die Ruhedurchblutung mit Rechenschiebergenauigkeit einen Wert von 2,05 (ml/100gr/min.), für die Hyperämie 40,3 (ml/100 gr/min.). Die Abweichung zwischen exakter rechnerischer Auswertung und der Auswertung mit dem Rechenstab ist praktisch < 1 %.

Die hier vorgestellte Methode hat in den letzten Jahren große Verbreitung gefunden. Vor allem deswegen, weil sie dem behandelnden Arzt die Möglichkeit gibt, Auskunft über die nutritive Durchströmung eines bestimmten Gefäßabschnittes, vor allem in der Endstrombahn, also im Bereich der Kapillaren, Meskapillaren, Venolen, Mesvenolen in einer anschaulichen und vergleichbaren Dimension (ml/100 gr/min.) zu erhalten. H Y M A N , C. (9). Die Eignung der 133 Xenonclearance in der klinischen Routine wurde von K L E M M (25), P E C H A R T S C H E K (3) und P F L E G H A R (4) an Hand von fast 800 Meßergebnissen und im Vergleich mit anderen Untersuchungsmethoden bestätigt.

1.4. Problematik

In der vorliegenden Arbeit wurden konservative Therapieversuche mit verschiedenen vasoaktiven Präparaten eingeleitet und ihre Effektivität statistisch ausgewertet. Viele der heute gebräuchlichen Medikamente zur Behebung peripherer Durchblutungsstörungen basieren auf der Überlegung, eine maximale Gefäßerweiterung, d.h. eine Herabsetzung des peripheren Gefäßwiderstandes erzeuge eine Besserung der Durchblutung. Daß dies für die MDB nicht zutrifft, beweisen die Versuche mit den reinen Nikotinsäurepräparaten, die bekanntlich in hohen Dosen einen drastischen Blutdruckabfall, einen mehr oder

weniger ausgeprägten Flush (d.h. erweitert werden durch α-Receptoren-Erregung und Sympathikusausschaltung die Gefäße der Haut, G O O D M A N , L.S., G I L M A N, A. (10), und kaum eine Besserung, sondern meist eine Verschlechterung der MDB hervorrufen. G O T T S T E I N, U., F E L I X, R., F L A D, H.D., S E D L M E Y E R, J. (11), Z E R K O W I T Z, A. H O P P E, G., B U B L I T Z, G. (12).

Heute ist man allgemein der Ansicht, daß vorwiegend die Stimulierung der ß-Rexeptoren der Blutgefäße im Muskel eine Dilatation und meist eine signifikante Erhöhung des Blutdurchströmungsvolumens bewirken. B R O W N L E E, G. (13). Auf diesem Prinzip basieren heute viele Präparate, wobei man glaubt, daß grundsätzlich ein suffizientes Herz zur speziellen Behandlung peripherer Durchblutungsstörungen notwendig ist. Daß es heute noch kein Medikament gibt, das die "optimalen Bedingungen" zur kausalen Therapie in der Peripherie erfüllen kann, liegt primär daran, daß über die Ätiologie der peripheren Gefäßaffektionen noch relativ wenig bekannt ist, und zum anderen die Endstrombahn im Speziellen noch unerforscht ist. VASOAKTIVES SYMPOSION WIEN 1968 (14). Außerdem ist eine exakte therapiebezogene Trennung von Haut- und Muskeldurchblutung nicht möglich, das bedeutet, bei fast allen Präparaten ist die Tendenz zu erkennen, daß eine Verbesserung der Hautdurchblutung durch Shunts sekundär die MDB beeinflussen, und zur Vergrößerung des MDB-Volumens führen sollen (14).

Nach G E R S M E Y E R (14) muß ein gefäßwirksames Präparat für die MDB folgende Bedingungen erfüllen.

a) Der zentrale Blutdruck bzw. der arterielle Mitteldruck darf nicht absinken.
b) Der Herzmuskel muß suffizient bzw. digitalisiert sein.

Weiterhin muß der Patient für eine erfolgversprechende Behandlung, wie folgt, diese Bedingungen erfüllen:

c) Es dürfen keine Kreislaufengpässe vorhanden sein (Klappenstenosen, eingeengte Lungenstrombahn, Leberzirrhose).
d) Es müssen Kollateralen zwischen Haut und Muskel bestehen, falls man die Muskeldurchblutung bessern will, denn Hautgefäße lassen sich leichter beeinflussen.

Schon diese kleine Aufstellung zeigt die therapeutischen Schwierigkeiten auf, denn a) und b) können sicher erfüllt werden, für Patienten, bei denen Punkt c) zutrifft wäre konsequenterweise eine Therapie widersinnig, und d) läßt sich, wenn überhaupt, so dann sehr schwierig und zeitraubend nachweisen.

Im Folgenden soll nun über die Präparate, die in dieser Untersuchungsreihe getestet wurden, und über ihre Ergebnisse berichtet werden. An therapeutischen Wegen wurden diskutiert, einmal Akutversuche, sowie Langzeitversuche über 4 Wochen Dauer.

Akutversuche wurden bei Patienten durchgeführt, bei denen klinische Untersuchung, subjektive Beschwerden, und die von der Norm sichtbar abweichende Steilheit der Hyperämiekurve (die abweichende Steilheit ist schon während der Leermessung auf dem Schreibgerät erkennbar) pathologische Durchblutungswerte als möglich erscheinen ließen.

Dabei wurde ein genügend großes Xe 133-Depot, nämlich 100 µCi pro Muskel gesetzt, das für Leer- und Akutmessung ausreichte. Bei der Akutmessung konnte man meist noch eine Impulszahl des Depots von 30 000 - 60 000 counts per minute erwarten. Nach dem Hyperämieende der ersten Messung wurde dem liegenden Patienten das jeweilige Pharmakon über einen Zeitraum von 3 - 5 min. intravenös injiziert. Nach weiteren 5 min. Verteilungszeit des Präparats im Organismus wurde die Akutmessung, analog der Leermessung, durchgeführt.

2.1. L A M U R A N [1]

Zus.: 1 Amp. zu 2 ml enthält 10 mg Raubasin
1 Dragee " " "

Wirkstoff von LAMURAN ist das Raubasin, eines von den heute über 80 bekannten Alkaloiden, mit ähnlicher chemischer Konfiguration wie Reserpin und Serpentin. Tetrahydroserpentin = Raubasin. Es wirkt vorwiegend peripher sympathikolotisch. Das heißt, daß die Wirkung von Adrenalin aufgehoben wird. Aufgehoben wird dabei nur die erregende Wirkung an der glatten Muskulatur.

Im Tierversuch wurden folgende Wirkungen des Raubasin von D I E T M A N N, K. (14) erkannt:

a) Anstieg des HMV durch Zunahme des SV, das wieder eine venöse Aktivierung bedingt.

b) Kaum Frequenzanstieg.

c) Peripherer Widerstand nimmt, -reziprok zum HMV - ab.

[1] Herst.: C.H.Boehringer Sohn, Mannheim

d) Kurzzeitiger Anstieg des zentralen Venendruckes.

e) Arterieller Mitteldruck bleibt annähernd konstant.

Raubasin wirkt auf das Herz weder chronotrop noch inotrop.

B R E M B A C H, (15) beobachtete bei hospitalisierten Diabetikern nach Behandlung mit LAMURAN keine Verschlechterung der diabetischen Stoffwechsellage, sondern meist eine Verminderung des Blutzuckerspiegels und eine verminderte Glucosurie.

Sämtliche Patienten, die im Akutversuch mit LAMURAN behandelt wurden, bekamen 2 Ampullen $\hat{=}$ 20 mg Raubasin intravenös injiziert.
Nebenwirkungen konnten bei keinem Patienten festgestellt werden.

A.

2.1.1.

L A M U R A N

N = 34

		RUHE		HYPER	
		vor	nach	vor	nach
1	re	0.8	1.13	27.2	20.7
	li	0.8	0.97	8.2	7.9
2	re	1.12	1.77	5.9	5.0
	li	0.88	1.6	2.7	3.2
3	re	1.13	1.45	25.3	30.7
	li	0.66	1.61	52.5	33.6
4	re	0.81	0.81	13.3	10.3
	li	0.32	1.30	9.4	4.7
5	re	1.82	3.71	57.3	42.1
	li	2.54	3.03	52.2	30.9
6	re	1.60	5.64	66.4	30.2
	li	1.60	4.53	42.3	45.5
7	re	1.63	3.22	15.2	18.0
	li	1.60	2.42	13.7	23.4
8	re	2.09	4.80	34.2	33.2
	li	3.87	6.45	25.0	26.2
9	re	3.71	3.38	85.9	33.1
	li	5.15	8.20	54.9	27.1
10	re	1.36	3.87	24.4	8.3
	li	1.31	5.15	8.7	10.0
11	re	1.60	1.45	29.4	15.8
	li	1.28	1.74	32.0	32.5
12	re	0.97	1.60	8.7	11.8
	li	1.93	3.24	11.8	13.9
13	re	0.65	1.78	3.4	12.7
	li	1.60	1.60	4.4	10.0
14	re	1.60	3.22	3.7	6.4
	li	2.34	3.31	20.8	17.7
15	re	1.77	4.83	61.0	44.2
	li	3.78	3.54	7.1	6.0
16	re	1.50	3.06	18.7	3.6
	li	1.00	2.42	4.3	4.6
17	re	1.93	5.32	14.8	20.2
	li	1.93	7.55	30.2	25.3

Tab. 1
Ergebnisse in Ruhedurchblutung und Hyperämie vor und nach Behandlung

A. 2.1.2. Wie aus obiger Aufstellung der Ergebnisse ersichtlich ist, ergaben sich für einige Extremitäten significante Verbesserungen der Durchblutung:

		vorher	nachher	Verbesserung in %
17 re	a	14.8	20.2	+ 37 %
7 li	b	13.7	24.0	+ 75 %
13 re	c	3.38	12.7	+ 275 %
13 li	d	4.45	10.0	+ 125 %

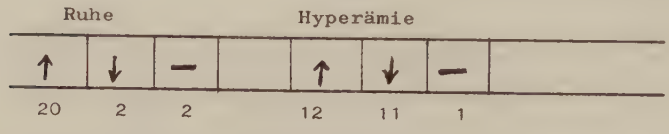
Die Verbesserungsrate reicht bei diesen 4 Werten von 37 % - 275 % (MW = 128 %).

Bei den Werten c) und d) handelt es sich um einen Patienten mit Durchblutungsstörungen Stadium IV, der durch LAMURAN-Injektion in das Stadium III "geführt" werden konnte. Der Patient wurde auf Grund des guten akuten Effekts mit Dragées weiterbehandelt, der Besserungsgrad im Langzeitversuch konnte leider nicht mehr nachgeprüft werden, da der Patient zur Nachuntersuchung nicht mehr erschienen ist.

2.1.3 Die Patienten halten folgenden Primär- bzw. Sekundärerkrankungen:

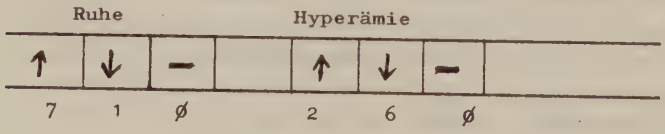
1 Patient	Chron. virushepatis
4 Patienten	Diabetes mellitus (einer mit Polyneuropathia diab., einer mit Lebercirrhose u. Polyneuropathia diab einer mit Varicosis)
3 Patienten	Claudicatio intermitens (einer mit Cerebralsklerose)
1 Patient	Varicosis (und Atrophie der Extremitäten-muskulatur
1 Patient	Herzinfarkt (und teilweiser Verschluß der artt.femorales)
1 Patient	Silikose
1 Patient	Stiff-Man-Syndrom

A. 2.1.4. Folgende Abb. 3 gibt eine Übersicht über die Veränderung der Durchblutungswerte im Vergleich von Vor- und Nachuntersuchung.



Es wurden 11 Männer und 2 Frauen mit pathologischen Ausgangswerten beobachtet. Das Mittelwertalter lag bei 56.6 Jahren.

LAMURAN wurde auch am objektiv Gefäßgesunden überprüft. Es ist vielleicht von Interesse die Ergebnisse der Werte von Gefäßkranken und Gefäßgesunden zu vergleichen.



Alle Gefäßgesunden, die in obiger Aufstellung vorgestellt wurden, waren Frauen. Ihr Altersdurchschnitt lag bei 57.0 Jahren.

Die statistische Auswertung der pathologischen Durchblutungswerte zeigte für Ruhedurchblutung und Hyperämie folgende Ergebnisse:

a) Mittelwertstatistik

	Ruhe $\bar{x}$	Hyperämie $\bar{x}$
vor	1.38 ± 0.70	12.01 ± 8.48
nach	2.43 ± 1.26	13.48 ± 8.59

b) Differenzwertstatistik

Ruhe $\bar{d}$	Hyperämie $\bar{d}$
+ 1.04 ± 1.05	+ 1.49 ± 4.26

c) Signifikanzberechnung

Für die Ruhedurchblutung ergab sich ein temp. von 5.20 bei N = 23. Die Irrtumswahrscheinlichkeit lag bei > 0.1 %. Die Ruhedurchblutung war also signifikant erhöht.

Für die Hyperämie ergab sich ein temp. von 1,56 bei N = 20. Bei dieser statistischen Berechnung waren sämtliche pathologischen Extremwerte eliminiert. Die Irrtumswahrscheinlichkeit lag bei < 20 % >10 %. Die Hyperämie war also nicht signifikant erhöht.

Werden die ausgefallenen pathologischen Werte in die statistische Berechnung mit einbezogen, ergibt sich bei einem $\bar{d}$ = -0.64 ein temp. von 10.37, und eine Irrtumswahrscheinlichkeit von > 0.1 %, die dabei eine hochsignifikante Hyperämie darlegen würde.

2.1.5. Die statistische Auswertung ergibt für die Ruhedurchblutung eine hohe, für die Hyperämie, unter Weglassung der ausgefallenen Werte, keine Signifikanz.

2.2.

H E X A N I T O L [1]

Zus.: 1 Ampulle zu 10 ml enthält
50 mg Adenesin
400 mg Oxyaethyltheophyllin
200 mg Natriumnikotinat
50 mg m-Inosit

1, HEXANITOL®, Bastian-Werk, München

Adenosin bewirkt, parenteral zugeführt, eine kurzdauernde Vasodilatation. Oxyaethyltheophyllin ist ein Purinderivat, das die Kontraktionskraft des Herzens gering steigern kann, in großen Dosen erregt es das Gefäß- und Atemzentrum. Der Blutdruck steigt dabei nicht an, weil auf Grund des peripheren Angriffs die Gefäße der Haut und des Herzens erweitert werden. Natriumnikotinat ruft wie alle Nikorinsäurepräparate vorwiegend eine Vasodilatation hervor. In hohen Dosen kann es bei vielen Patienten den Cholesterinspiegel senken.

Der zyklische sechswertige Alkohol des m-Inosits ist am Aufbau der Lipide beteiligt.

Da es im Rahmen der Klinik nicht möglich war, das Präparat den Patienten per infusionem zu applizieren, mußte es intravenös injiziert werden.

3 ml HEXANITOL wurden mit 0.9 % NaCl-Lösung ad 20 ml verdünnt, und den Patienten langsam über einen Zeitraum von 10 - 15 min. intravenös injiziert.

Der Akutmessung mit HEXANITOL wurden insgesamt 5 Patienten unterzogen. Bei allen 5 Patienten trat schon nach 3 - 5 ml Injektionslösung (also ungefähr 2 min. nach Injektionsbeginn) ein ausgeprägter Flush cerebral und facial auf, der bis zum Ende der Injektion gleichblieb. In der Peripherie war der Effekt nicht so evident. 2 Probanden gaben ein fast unerträgliches Hitzegefühl, vor allem cerebral, an, 2 klagten über Schwindelzustände, 1 Patient musste sich am Ende der Injektion übergeben. Bei zwei Patienten wurde der Blutdruck vor und nach Injektion gemessen, es resultierte ein rapider Druckabfall (von 135/70 auf 100/60, von 200/90 auf 125/60), die Blutdruckamplitude verringerte sich durchschnittlich um 30 %.

A. 2.2.1.

H E X A N I T O L

N = 10		RUHE		HYPER	
		vor	nach	vor	nach
1	re	6.60	1.61	19.5	14.2
	li	2.58	1.45	13.6	10.7
2	re	0.97	1.60	57.4	38.6
	li	0.49	1.85	46.1	14.0
3	re	2.58	3.50	67.0	40.9
	li	2.90	2.90	59.0	47.5
4	re	3.43	1.37	44.5	46.8
	li	3.64	1.05	29.5	30.3
5	re	1.79	1.31	11.1	7.45
	li	1.61	0.98	15.8	8.75

Tab. 2

Ergebnisse der Durchblutungswerte in Ruhedurchblutung und Hyperämie, vor und nach Behandlung.

2.2.2. Tab. 2 zeigt die Ergebnisse vor und nach Behandlung mit HEXANITOL. Bei den Patienten mit pathologischen Ausgangswerten ergab sich folgendes Bild:

a) Sämtliche Hyperämiewerte, bis auf einen, sanken noch weiter in die pathologische Form, bzw. sanken in den nächst höheren Schweregrad ab. Dabei handelte es sich ausschließlich um schwere bis schwerste Durchblutungsstörungen, also Schweregrad III und IV. Nur bei einem Fall mit sowieso leichten Duchtblutungsstörungen konnte eine geringgradige Verbesserung zur Voruntersuchung von 0.8 ml / 100 gr. / min. gefunden werden.

Ansonsten verschlechterte sich die Durchblutung in der Hyperämie um durchschnittlich 22 % - 45 % in den vier aufgeführten Fällen.

Extr.	vorher	nachher	Verschlechterung der Dbtg. in %
1 re	19.5	14.2	- 28 %
1 li	13.6	10.7	- 22 %
5 re	11.1	7.45	- 33 %
5 li	15.8	8.75	- 45 %

Unter Weglassung des höchsten Prozentsatzes von 45 %, ergab sich eine durchschnittliche Verschlechterung von 27.7 %. Wurde dieser Wert mit einbezogen, fand man eine Mittelwertverschlechterung von 32 %.

b) Sämtliche Ruhedurchblutungswerte, auf die sonst nicht eingegangen wird, weil sie sich bei fast allen anderen Präparaten erhöhte, verschlechterten sich.

Beim Gefäßgesunden ist die Situation ähnlich. Auch hier trifft man eine Verschlechterung in Ruhedurchblutung und Hyperämie, bis auf einen Hyperämiewert. Die Hebung betrug aber nur 2.3 ml/100 g/min., das entspricht einer geringfügigen Verbesserung von 5.1 %.

Tab. 3 gibt die prozentuelle Verschlechterung der Hyperämie beim Gefäßgesunden an.

Pat.	vorher	nachher	%-uelle Verschl.
2 re	57.4	38.6	- 33 %
2 li	46.1	14.0	- 70 %
3 re	67.0	40.9	- 39 %
3 li	59.0	47.5	- 20 %

Tab. 3

Läßt man wiederum den höchsten Wert von 70 % weg, bekommt man eine mittlere Verschlechterung von 30.7 %, fügt man ihn hinzu, eine solche von 40.5 %.

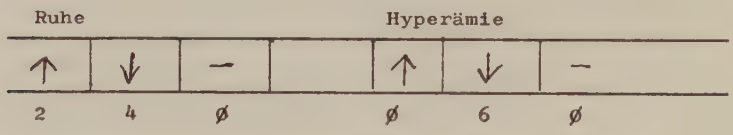
Diese Ergebnisse, daß sowohl beim Gefäßgesunden, wie beim Gefäßkranken die Hyperämiewerte um durchschnittlich 30 % vom Wert der Vormessung absinken, bedeutet, daß durch die periphere Vasodilatation mit einhergehender Blutdrucksenkung die Durchblutung trotz maximaler Gefäßerweiterung (Flush) zu einer Verschlechterung der Durchblutung im umschriebenen Gebiet führt.

2.2.3. Die Kasuistik der HEXNITOL-Patienten gestaltet sich so:

1 Patient	Glomerulonephritis
1 Patient	Pyelonephritis
1 Patient	Aortenstenose IV mit Varicosis
2 Patienten	Diabetes mellitus (einer mit Leberzellverfettung).

2.2.4. Abbildung 4 gibt die Ergebnisse der Untersuchung der Patienten mit pathologischer Durchblutung, die mit HEXANITOL behandelt wurden, wieder:

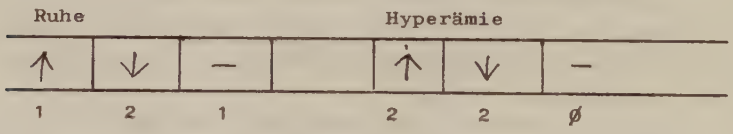
Abb. 4



Mit pathologischen Ausgangswerten wurden 3 Patienten im Akutversuch überprüft. Ihr Durchschnittsalter betrug 50.7 Jahre.

Über die Ergebnisse mit HEXANITOL bei Gefäßgesunden gibt Abbildung 5 Aufschluß. Es wurden 2 Männer mit einem Durchschnittsalter von 32.5 Jahren untersucht.

Abb. 5



Die statistische Auswertung der pathologischen Durchblutungswerte ergab für die Ruhedurchblutung und Hyperämie folgendes:

a) Mittelwertstatistik

	$\bar{x}$ Ruhe	$\bar{x}$ Hyperämie
vor	3.27 $\pm$ 1.82	22.43 $\pm$ 12.40
nach	1.29 $\pm$ 0.22	19.70 $\pm$ 15.67

b) Differenzwertstatistik

$\bar{d}$ Ruhe	$\bar{d}$ Hyperämie
- 1.98 ± 1.68	- 2.63 ± 3.57

c) Signifikanzberechnung

Für die Ruhedurchblutung ergab sich ein $t_{emp.}$ von 2.91 bei N = 6. Die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt damit bei > 2 % < 5 %. Die Messung für die Ruhedurchblutung war damit signifikant **erniedrigt.**

Für die Hyperämie ergab sich ein $t_{emp.}$ von 1.80 bei N = 6. Die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt damit für die Hyperämie bei > 10 % < 20 %. Damit ist die Untersuchung der Hyperämie nicht im Bereich der biologischen Signifikanz.

2.2.5. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von >2 % <5 % für die Ruhedurchblutung ergibt sich gerade noch eine Signifikanz, bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von > 10 % < 20 % für die Hyperämie konnte keine Signifikanz festgestellt werden.

2.3.
DUSODRIL [1]

Zus.: 1 Ampulle zu 5 ml enthält

40 mg 3 (1-Naphtyl)-2-tetrahydrofuryl-propionsäure-ß-diaethylamino-aethylester-hydrogenoxalat.

Der sympatikushemmende Effekt des DUSODRIL bezieht sich auf die Ganglien und den postganglionären Bereich. DUSODRIL hat keine Wirkung auf die katecholaminspeichernden Granula, auch nicht auf die Noradrenalin-Receptoren der Gefäßwand.

1) DUSODRIL(R), Roland-Werk, Essen

Im pharmakologischen Experiment fand man eine Tonusherabsenkung der Gefäßwandmuskulatur und eine beschleunigte Ausbildung von Kollateralbahnen. Dabei fehlt eine allgemeine Vasodilatation mit einer einhergehenden Blutdrucksenkung (16).

Im Tierexperiment beschränkte sich die Wirkung des Präparates vorwiegend auf die Peripherie (Extremitäten und Gehirn), während die übrigen Gefäßgebiete kaum beeinflußt wurden. Außerdem wurde noch eine verbesserte Herzmuskeldurchblutung festgestellt. F O N T A I N E, L., K AP P E R T, A. (16).

Allen Patienten, die mit DUSODRIL behandelt wurden, wurde 1 Ampulle ≙ 40 mg Wirkstoff injiziert.

Nebenwirkungen konnten dabei bei keinem Patienten festgestellt werden.

2.3.1.

D U S O D R I L			RUHE		HYPER	
			vor	nach	vor	nach
	1	re	1.45	3.85	8.4	10.3
		li	2.25	2.26	42.8	31.8
	2	re	1.45	0.97	9.5	13.9
		li	0.65	1.29	41.2	43.2
N = 30	3	re	2.42	1.93	44.1	38.4
		li	0.64	2.10	56.1	50.5
	4	re	1.93	2.54	41.8	55.9
		li	1.69	1.94	18.5	22.9
	5	re	1.60	1.99	38.0	37.2
		li	1.29	2.26	11.9	13.7
	6	re	1.29	9.81	46.4	47.9
		li	2.25	6.44	45.9	27.2
	7	re	2.25	2.34	23.8	16.6
		li	1.93	2.91	24.4	17.2
	8	re	2.29	5.95	59.5	38.0
		li	2.25	3.87	46.1	39.5
	9	re	0.96	2.25	21.4	23.2
		li	0.96	3.22	19.8	21.1
	10	re	1.27	1.64	19.7	11.3
		li	1.20	2.40	23.3	19.2
	11	re	1.77	2.25	71.5	38.5
		li	0.85	1.12	6.0	9.2
	12	re	0.33	0.97	0.45	1.6
		li	0.33	1.12	0.4	1.6
	13	re	1.45	2.74	27.8	44.2
		li	0.97	8.05	75.6	70.0
	14	re	0.95	3.86	40.9	35.7
		li	0.80	3.22	26.4	26.8
	15	re	1.60	1.77	4.05	5.16
		li	0.95	2.34	-	-

Tab. 4

Ergebnisse in Ruhedurchblutung und Hyperämie vor und nach Behandlung.

2.3.2. Für die Extremitäten, deren Hyperämiewert mit DUSODRIL besonders angehoben werden konnte, hier einige signifikante Beispiele:

Extrem.	vorher	nachher	%-uelle Verbesserung
2 re	9.5	13.9	+ 46 %
4 li	18.5	22.9	+ 24 %
13 re	27.8	44.2	+ 58 %

Die durchschnittliche Verbesserung betrug in diesen 3 Fällen 42 %. Diese 3 Extremitäten gehören ihren Ausgangswerten nach den Durchblutungsströmungsstadien II und III an.

Bei Extremitäten mit schwersten Durchblutungsstörungen des Stadiums IV (wobei deren Ausgangswert noch unter 5 ml/100 gr/min lag), wie das in 2 Fällen beobachtbar war, ließ sich kaum eine nennenswerte Verbesserung erzielen. Die Werte blieben, auch nach DUSODRIL, im Stadium IV.

In 4 Fällen ist im Stadium II bzw. III sogar eine Verminderung der Hyperämie um durchschnittlich 6.75 ml/100 gr/min, in Prozenten entspricht das einer Verminderung von 30 %, gefunden worden.

Tabelle 5

Extrem.	vorher	nachher	%-uelle Reduzierung
7 re	23.8	16.6	- 31 %
7 li	24.4	17.2	- 30 %
10 re	19.7	11.3	- 43 %
10 li	23.3	19.2	- 18 %

Interessant ist, daß die Reduzierung der Hyperämie an den 4 Beinen von 2 Patienten festgestellt wurde, die Ruhedurchblutung aber in allen 4 Fällen, wie aus Abb. ersichtlich ist, gestiegen ist. Der erste Patient war

51 Jahre alt und kam zur Behandlung wegen Tumorverdachts im Bereich der Schädelbasis in die Klinik. Die Enddiagnose war retrobulbäre Neuritis , klinische Anzeichen für periphere Durchblutungsstörungen bestanden keine. Der zweite Patient war 59 Jahre alt und wurde einer radikulären Schädigung von L_3-L_4 stationär behandelt. Auch bei ihm lagen klinisch keine Symptome für Durchblutungsstörungen der Extremitäten vor. Aufgrund unserer Xenon-Muskel-Clearance fanden wir eine Schädigung im Stadium II vor.

2.3.3. Folgende Aufstellung gibt Aufschluß über die Erkrankungen der Patienten, die zur Untersuchung des asoaktiven Effekts von DUSODRIL kamen:

2 Patienten	Fettleber
3 Patienten	Varicosis (einer mit Muskelatrophie einer mit cor pulmonale)
1 Patient	Claudicatio intermittens mit Varicosis
1 Patient	Gefäßsklerose mit Hypertonie
1 Patient	Vorwandinfarkt mit Carotisverschluß re. und Pyelonephritis
1 Patient	Diabetes mellitus mit Varicosis und Gefäßsklerose
1 Patient	Lymphadenitis obliterans
1 Patient	L_4-L_3 radikuläre Schädigung
1 Patient	Retrobulbäre Neuritis (Carotisangiogramm negativ)

2.3.4. Die pathologischen Fälle setzen sich aus 17 Extremitäten in der Ruhedurchblutung und 16 Extremitäten in der Hyperämie zusammen.

Geschlechtsverteilung:

	♂	♀
N	15	1

Das Alter der Probanden lag im Durchschnitt bei 55,7 Jahren.
Die Effektivität von DUSODRIL in Ruhedurchblutung und Hyperämie nach Behandlung ist aus folgender Darstellung ersichtlich:

Ruhe				Hyperämie		
↑	↓	—		↑	↓	—
16	1	ø		12	4	ø

Die Wirkung von DUSODRIL bei gefäßgesunden Extremitäten ergab folgende Veränderungen:

Ruhe				Hyperämie		
↑	↓	—		↑	↓	—
11	1	1		3	10	ø

Diese Patienten waren im Durchschnitt 48,0 Jahre alt.

Geschlechtsverteilung:

	♂	♀
N	12	1

Auffallend ist, daß sich bei Gefäßgesunden der Hyperämiewert in 10 Fällen erniedrigt hat, nur in 3 Fällen wurde eine Erhöhung beobachtet. Die reduzierten Hyperämiewerte nach Gabe von DUSODRIL fielen aber nie in pathologische Stadien ab.

Nach der rechnerisch statistischen Auswertung für die pathologischen Durchblutungswerte in Ruhe und Hyperämie, vor und nach Gabe von DUSODRIL fanden wir:

a) für die Mittelwertstatistik

	$\bar{x}$ Ruhe	$\bar{x}$ Hyperämie
vor	1.13 ± 0.44	18.21 ± 13.16
nach	2.55 ± 1.99	19.52 ± 14.27

b) für die Differenzwertstatistik

$\bar{d}$ Ruhe	$\bar{d}$ Hyperämie
+ 1.41 ± 1.94	+ 1.80 ± 5.14

c) für die Signifikanzberechnung

Bei einem N = 17 in der Ruhedurchblutung errechneten wir ein t_{emp} von 3.13. Die Irrtumswahrscheinlichkeit von > 1 % weist die Veränderung der Ruhedurchblutung als signifikant aus.

In der Hyperämie fanden wir ein t_{emp} von 5.62 bei N = 17. Die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt damit bei > 0,1 %..Die Berechnung der Hyperämie ist signifikant erhöht.

2.3.5. Sowohl für die Ruhedurchblutung mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von >1 %, als auch für die Hyperämie mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von > 0,1 % ergibt sich eine statistisch signifikante Erhöhung.

Nachfolgende Durchblutungskurven des Patienten G.F. soll den Therapieerfolg mit DUSODRIL in der Hyperämie verdeutlichen. Siehe Abbildung 7.

MF 707 a

2.4. Bei MF 707 a handelt es sich um eine Substanz, deren Zusammensetzung von der Firma Boehringer-Mannheim noch nicht bekanntgegeben wurde. Um eine Vasoaktivität von MF 707 a festzustellen, wurde es in drei verschieden großen Dosierungen (0.025 mg/kg, 0.045 mg/kg, 0,1 mg/kg/ Körpergewicht) im Doppelblindversuch erprobt.

Nebenwirkungen gab es nur bei einer Dosierung von 0,1 mg/kg. Ein Patient klagte über Unwohlsein nach Injektion, einem Patienten wurde gegen Ende der Injektion übel, und mußte sich nach Injektion übergeben. Bei einem Patienten beobachteten wir einen Blutdruckabfall von 135/80 vor, auf 95/60 nach Injektion. Sonstige Nebenwirkungen, wie Flush, Erythem usw. konnten nicht festgestellt werden.

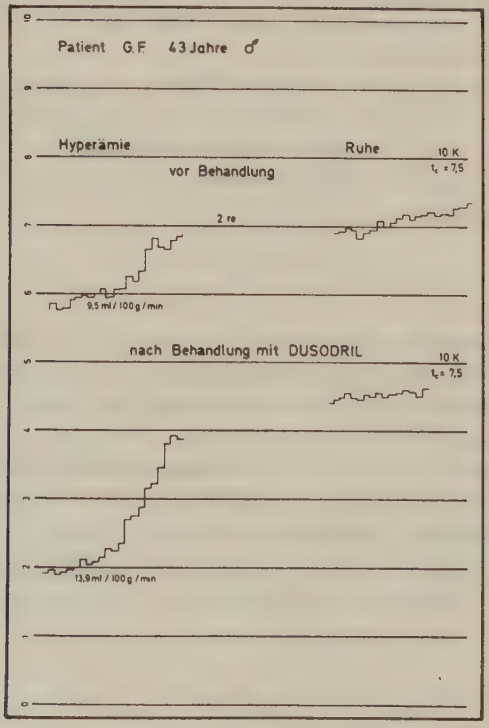


Abb. 7 Durchblutungskurven eines mit DUSODRIL im Akutversuch behandelten Patienten.

2.4.1.

MF 707 a

	ⓐ MF 707 a 0.025 mg/kg				ⓑ MF 707 a 0.045 mg/kg				ⓒ MF 707 a 0.1 mg/kg			
	Ruhe		Hyper		Ruhe		Hyper		Ruhe		Hyper	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
1re	1.29	2.25	11.4	6.45	1.10	1.77	14.3	19.0	1.77	1.21	7.25	8.35
li	6.27	1.77	13.2	6.85	2.58	1.77	7.4	15.0	3.38	2.42	10.0	12.7
2re	0.97	3.54	11.9	7.9	2.67	2.26	6.45	8.37	2.33	1.45	23.4	19.7
li	0.97	1.13	6.1	9.35	0.97	1.69	4.20	2.74	1.21	0.97	7.55	14.9
3re	1.45	1.04	18.8	15.0					2.26	2.74	40.7	29.6
li	1.13	0.72	11.3	10.3					3.54	1.69	31.7	29.6
4re									1.53	1.29	15.1	15.1
li									2.58	1.13	9.8	13.7
	ⓐ N = 6				ⓑ N = 4				ⓒ N = 8			

Tabelle 6 Darstellung der Ergebnisse in Ruhe und Hyperämie vor und nach Behandlung, für die verschiedenen Dosierungen von MF 707 a.

2.4.2. MF 707 a 0.025 mg/kg

Bei einer Dosierung von 0.025 mg/kg fanden wir in 5 Fällen ein Absinken der pathologischen Hyperämie nach intravenöser Gabe der Substanz. Nur in einem Fall konnte die Hyperämie bei einem Wert, der dem Stadium IV zuzuordnen war, eine Erhöhung von ungefähr 50 % erzielt werden. Trotzdem blieb der verbesserte Hyperämiewert im schwersten pathologischen Bereich. Tabelle 7 gibt die Werte der reduzierten Hyperämien in ml/100 gr/min. und in Prozenten wieder.

Tabelle 7

Extremit.	vorher	nachher	%-uelle Reduzierung
1 re	11.4	6.45	- 43 %
1 li	13.2	6.85	- 48 %
2 re	11.9	7.90	- 34 %

Durchschnittlich verschlechterte sich die Hyperämie in diesen 3 Fällen um rund 41 % bei einer Dosierung von 0.025 mg/kg Körpergewicht.

2.4.3. Die Patienten waren wegen folgender Erkrankungen in stationärer Behandlung in der Klinik:

1 Patient — Venöses Angiom cerebral mit Gefäßsklerose.

1 Patient — Hypertonie (RR 210/120!) mit Subarachnoidalblutung. Die Messung der Gehirndurchblutung mit der Xe^{133} - Clearance ergab einen um 25 % von der Norm reduzierten Wert.

1 Patient — Cerebralsklerose. Die Gehirndurchblutung war um ungefähr 20 % vermindert.

2.4.4. Das Gesamtergebnis der mit MF 707 a behandelten Extremitäten gibt Tabelle 6 wieder. Im Akutversuch wurden nur pathologische Ausgangswerte und deren Veränderung überprüft. Es handelte sich um N = 6 männliche Extremitäten. Das Alter der Versuchspersonen lag bei 60,3 Jahren im Mittelwert.

Ruhe			Hyperämie		
↑	↓	–	↑	↓	–
3	3	ø	1	5	ø

Tab. 7 Ergebnisse mit MF 707 a 0.025 mg/kg

Die mathematisch statistische Auswertung der Ergebnisse in Ruhe-Durchblutung und Hyperämie vor und nach Gabe von MF 707 a 0.025 mg/kg zeigt folgendes:

a) Mittelwertstatistik

	$\bar{x}$ Ruhe	$\bar{X}$ Hyperämie
vor	2.01 ± 2.09	12.11 ± 4.08
nach	1.74 ± 1.04	9.30 ± 3.15

b) Differenzwertstatistik

$\bar{d}$ Ruhe	$\bar{d}$ Hyperämie
-0.27 ± 2.35	-2.80 ± 3.45

c) Signifikanzberechnung

Für die Ruhedurchblutung ergibt sich bei einem $t_{emp.}$ von 0.28 bei N = 6 eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $<80\ \% > 70\ \%$. Die Messung für die Ruhedurchblutung war damit weit außerhalb der biologischen Signifikanz.

Für die Hyperämie ergibt sich ein $t_{emp.}$ von 1.98 bei N = 6. Somit liegt die Irrtumswahrscheinlichkeit bei 10 %. Auch hier war kein signifikanter Unterschied feststellbar.

2.4.5. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von <80 % >70 % in der Ruhedurchblutung, bei einer Irrtumswahscheinlichkeit von 10 % in der Hyperämie, ist bei MF 707 a 0.025 mg/kg keine statistische Signifikanz nachweisbar.

2.5. MF 707 a 0.045 mg/kg

Die Dosierung 0.045 mg/kg entstand durch einen Zufall. Während der Injektion für einen Versuch mit 0,1 mg /kg ging die Injektionsnadel aus dem Lumen einer Handrückenvene heraus (bei dem Patienten war eine andere Injektionsmöglichkeit nicht mehr zu finden), und es war unmöglich, diese Vene noch einmal zu punktieren, so daß die Injektion abgebrochen werden mußte. Durch Rückrechnung kamen wir auf eine Dosierung von 0.045 mg/kg. Mit dieser Dosierung wurde der Effekt an 4 Extremitäten überprüft.

In 3 Fällen von schwersten Durchblutungsstörungen konnte zweimal eine Verbesserung erreicht werden, einmal sank der pathologische Wert noch weiter ab. Eine Extremität konnte vom Stadium IV in das Stadium III zurückgeführt werden.

2.5.2. Ein Stadium III konnte an die Grenze StadiumIII/II verbessert werden. Zwei signifikante Beispiele werden in der folgenden Tabelle 8 vorgestellt.

Tabelle 8

Extremit.	vorher	nachher	%-uelle Verbesserung
1 re	14.3	19.0	+ 40 %
1 li	7.4	15.0	+ 103 % !

2.5.3. Interessant ist, daß sich die Hyperämie in 2 Fällen bei einer Patientin mit 57 Jahren im Durchschnitt um 70 % verbessert hat. Bei der Patientin bestand seit 10 Jahren ein Diabetes mellitus, seit 5 Jahren ist eine Hypertonie bekannt. Wegen dieser Hypertonie wurde sie in der Klinik

stationär behandelt, und 14 Tage vor dem Versuch auf Normwerte eingestellt. Vor der Akutmessung hatte die Patientin einen Blutdruck von RR 125/80, nach der Injektion einen von 130/75. Es trat also keine signifikante Blutdruckveränderung nach 0.045 mg/kg MF 707 a ein.

Bei dem zweiten Patienten handelte es sich um einen 69-jährigen Mann, der in der Klinik wegen Diabetes mellitus behandelt wurde, und bei dem eine Atrophie der Extremitätenmuskulatur feststellbar war. Auch seine Blutdruckwerte veränderten sich nach intravenöser Gabe von 0.045 mg/kg nicht. RR vor Injektion 140/80, nach Injektion 140/75.

Leider konnten keine weiteren Probanden mit dieser Dosierung untersucht werden, da für weitere Untersuchungen keine Substanz mehr zur Verfügung gestanden hat.

2.5.4. Tab. zeigt die Ergebnisse der 4 mit MF 707 a Dosierung 0.045 mg/kg Körpergewicht behandelten Extremitäten:

Ruhe				Hyperämie		
↑	↓	—		↑	↓	—
2	2	ø		3	1	ø

Geschlechtsverteilung:

	♂	♀
N	2	2

Das Alter der Probanden betrug im Mittelwert 63.0 Jahre.

Für die mathematisch statistische Berechnung ergaben sich für Ruhedurchblutung und Hyperämie im Vergleich zur Vor- und Kontrolluntersuchung folgende Werte:

a) Mittelwertstatistik

	$\bar{x}$ Ruhe	$\bar{x}$ Hyperämie
vor	1.83 ± 0.92	8.08 ± 4.35
nach	1.87 ± 0.26	11.27 ± 7.18

b) Differenzwertstatistik

$\bar{d}$ Ruhe	$\bar{d}$ Hyperämie
+ 0.04 ± 0.77	+ 3.19 ± 3.87

c) Signifikanzberechnung

Für die Ruhedurchblutung ergibt sich bei einem $t_{emp.}$ von 0.10 bei N = 4 eine Irrtumswahrscheinlichkeit von < 95 % >90 %. Damit ist die Ruhedurchblutung nicht signifkant erhöht.

Für die Hyperämie ergibt sich ein $t_{emp.}$ von 1.65 bei N = 4. Die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt damit bei 20 %. Auch hier ist keine signifikante Erhöhung nachweisbar.

2.5.5. Weder in der Ruhedurchblutung mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von <95 % >90 %, noch in der Hyperämie mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 20 % läßt sich für MF 707 a mit einer Dosierung von 0.045 mg/kg eine statistische Signifikanz feststellen. Man darf dabei aber nicht übersehen, daß nur 4 Extremitätenwerte zur statistischen Berechnung zur Verfügung standen.

Wenn man die Verbesserung der Hyperämiewerte bei dieser Dosierung, wie aus der Tabelle 6 ersichtlich ist, betrachtet, so wäre mit Wahrscheinlichkeit in der Hyperämie eine Signifikanz zu erreichen gewesen, wenn man eine pathologische Ausgangsanzahl von etwa N = 10 überprüfen hätte können.

2.6. MF 707 a 0.1 mg/kg

In 8 Fällen wurde eine Untersuchung der Veränderung der Durchblutung in Ruhe und Hyperämie nach intravenöser Gabe von MF 707 a 0.1 mg/kg Körpergewicht vorgenommen. Davon lagen 6 Extremitäten im pathologischen Bereich. Sämtliche pathologischen Hyperämiewerte konnten bis auf 2 angehoben werden.

2.6.2. Einige signifikante Ergebnisse sind aus Tabelle 9 ersichtlich:

Tabelle 9

	vorher	nachher	%-uelle Verbesserung
2 li	7.55	14.9	+ 97 %
4 li	9.80	13.7	+ 40 %

Beide Ausgangswerte, die dem Stadium IV zuzuordnen waren, konnten in das Stadium III angehoben werden. Die durchschnittliche Verbesserung betrug in diesen beiden Fällen 68 %.

Auch bei Gefäßgesunden wurde die Wirkung von MF 707 a 0.1 mg/kg überprüft. In den 2 Fällen, die der Akutmessung unterzogen wurden, stellen wir eine Verminderung der Hyperämie fest, die an die Grenze Gesund/Pathologisch absank.

Auf die Nebenwirkungen, die bei einer Dosierung von 0.1 mg/kg auftraten, wurde schon im Kapitel 4.1 hingewiesen.

2.6.3. Die Probanden hatten folgende Primär- bzw. Sekundärerkrankungen:

1 Patient: Hypertonie und Ulnaris-Neurinom.

1 Patient: Morbus Winniwarter-Buerger, Leberparenchymschaden und Inaktivitätsatrophie der Extremitätenmuskulatur.

1 Patient: Rechtsherzinsuffizienz.

Der gefäßgesunde Patient wurde wegen einer Lymphogranulomatose, und eines Cervicalsyndroms in der Klinik behandelt.

2.6.4. Tabelle 10 gibt die Ergebnisse mit MF 707 a 0.1 mg/kg vor und nach Behandlung, in Ruhedurchblutung und Hyperämie, wieder:

Tabelle 10

Ruhe				Hyperämie			
↑	↓	–		↑	↓	–	
ø	6	ø		4	1	1	

Mit pathologischen Werten wurden zwei Männer und eine Frau überprüft. Ihr Alter war im Mittelwert bei 46.3 Jahren.

Beim Gefäßgesunden wurden zwei Extremitäten beobachtet, sein Alter war 59 Jahre. Die Veränderungen in Ruhe und Hyperämie waren folgende:

Ruhe				Hyperämie			
↑	↓	–		↑	↓	–	
1	1	ø		ø	2	ø	

Somit hat sich beim Gefäßgesunden nur eine Ruhedurchblutung gebessert, die übrigen Werte verschlechtert.

Die rechnerisch statistische Auswertung der pathologischen Durchblutungswerte und ihre Veränderung in Ruhedurchblutung und Hyperämie nach Gabe von 0.1 mg/kg MF 707 a ergab:

a) Mittelwertstatistik:

	$\bar{x}$ Ruhe	$\bar{x}$ Hyperämie
vor	2.13 ± 0.79	12.18 ± 6.17
nach	1.41 ± 0.52	14.07 ± 3.69

b) Differenzwertstatistik:

$\bar{d}$ Ruhe	$\bar{d}$ Hyperämie
- 0.72 ± 0.47	+ 1.89 ± 3.74

c) Signifikanzberechnung:
Für die Ruhedurchblutung ergab sich ein $t_{emp.}$ von 4.0 bei N = 6. Die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt damit bei 1 %. Die Berechnung der Ruhedurchblutung ist signifikant **erniedrigt.**

Für die Hyperämie ergab sich ein $t_{emp.}$ von 1.24 bei N = 6. Die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt damit bei <30 % >20 %. Für die Untersuchung der Hyperämie fanden wir keine Signifikanz.

2.6.5. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % für die Ruhedurchblutung ergibt sich eine Signifikanz, bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von <30 % >20 % konnte für die Hyperämie keine Signifikanz festgestellt werden.

V A S C U N I C O L KIV-2 [1']

2.7. Zus.: 12.5 mg 2-Butylamino-1-(4-hydroxyphenyl) - aethanolsulfat = Bamethansulfat
200 mg Inositolnikotinat

VASCUNICOL ist ein Präparatekonzept von Bamethan (Vasculat) und Inositolnikotinat (Hexanikotinsäureester des meso-Inosits). Bamethansulfat ist ein Symphaticomimetikum, das durch ß-Receptorenerregung vasodilatatorisch wirkt. Dabei hat es vor allem auf die arteriellen Gefäße der Endstrombahn der Skelettmuskulatur, kaum auf die Gefäße der Haut, einen gefäßerweiternden Effekt. Es bewirkt eine Erhöhung des HMV und des SV, gleichzeitig wird der venöse Schenkel tonisiert.

Isonitolnikotinat (siehe auch Kapitel 2.1, Abhandlung über HEXANITOL) ist zusammengesetzt aus m-Inosit und Nikotinsäure. Nikotinsäure ruft eine in hohen Dosen maximale Gefäßerweiterung, vor allem der Hautgefäße, hervor.

Die Dilatation erfolgt vorwiegend in den Arteriolen, Kapillaren und Venolen. Dadurch wird auch der periphere Widerstand herabgesetzt. In hohen Dosen (1-10 gr/die) verabreicht, konnte für Nikotinsäure ein cholesterin- und lipidsenkender, und fibrinolytischer Effekt nachgewiesen werden.

Inosit hat einen lipotropen Effekt dadurch, daß es im Blut Fettsäure bindet. Inwieweit Inosit eine vasoaktive Wirkung hat, ist noch nicht nachgewiesen.

Die Kombination Inosit/Nikotinsäure hat einen gewissen Depot-Effekt, da sie, nach enteraler Resorption, erst im Blut allmählich durch Esterasen gespalten wird.

Bei VASCUNICOL müßte, weil es durch seine Zusammensetzung bisher noch nicht in eine optimale Injektionslösung gebracht werden konnte, der Akutversuch peroral durchgeführt

1' VASCUNICOL: C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim am Rhein

werden. Wir hielten uns mit der Kontrollmessung an den Tierversuch von B R A T T G A R D, der das Präparat radioaktiv markierte, und nach 3 Stunden Resorptionszeit die größte Aktivität in seinen Blutproben fand. B R A T T G A R D, S.O., B R A T T G A R D, R., H A R T H O N, I.G.L. (17).

Stellten wir bei einem Patienten in der Voruntersuchung pathologische Durchblutungswerte fest, gaben wir dem Patienten 2 Tabletten VASCUNICOL (≙ 25 mg Bamethansulfat, 400 mg Inositolnikotinat) und führten genau nach 3 Stunden eine Kontrollmessung durch.

Insgesamt wurde die pathologische Durchblutung und deren Veränderung nach Applikation des Präparates bei 14 Extremitäten beobachtet.

Nebenwirkungen waren nicht zu verzeichnen, nur drei Patienten gaben ein wohliges Wärmegefühl im Bereich der unteren Extremitäten an. Der Blutdruck blieb bei allen Patienten mit unwesentlichen Abweichungen (5 mm Hg) konstant.

Das Präparat war zur Zeit dieser klinischen Überprüfung in unserer Klinik unter dem Versuchscode KIV-2 noch nicht im Handel.

2.7.1.

V A S C U N I C O L
KIV-2

			Ruhe		Hyper	
			vor	nach	vor	nach
N = 14	1	re	1.52	1.13	5.5	9.65
		li	1.93	1.13	4.18	6.10
	2	re	0.96	1.29	14.9	16.0
		li	0.96	2.10	11.3	9.5
	3	re	1.60	1.29	23.1	23.6
		li	2.91	1.60	6.5	11.3
	4	re	0.96	2.18	5.8	8.1
		li	3.22	1.83	7.3	22.3
	5	re	1.27	2.58	4.2	5.2
		li	5.46	1.77	17.1	21.4
	6	re	0.97	2.58	9.6	6.6
		li	1.60	0.81	10.0	15.6
	7	re	0.97	1.69	11.2	15.3
		li	1.64	1.29	16.0	8.9

Tabelle 11 Ergebnisse in Ruhedurchblutung und Hyperämie vor und nach Behandlung.

2.7.2. In der Tabelle 12 zeigen wir einige signifikante Verbesserungen von Hyperämiewerten nach Gabe von 2 Tabletten VASCUNICOL im Vergleich zur Voruntersuchung:

Tabelle 12

Extremit.	vorher	nachher	%-uelle Verbesserung
1 re	5.5	9.65	+ 71 %
3 li	6.5	11.3	+ 74 %
4 li	7.3	22.3	+305 % !
6 li	10.0	15.6	+ 56 %

Läßt man den höchsten Wert von 305 % aus dem Mittelwert heraus, so ergibt sich für die durchschnittliche Verbesserung ein Wert von 67 % in den übrigen 3 Fällen.

Erstaunlich ist, daß ein Wert, der dem Stadium IV zuzuordnen war, im Akutversuch mit VASCUNICOL in das Stadium II gehoben werden konnte. Dieser Fall ist der einzige im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen im Akutversuch.

Im Rahmen der Testversuche mit VASCUNICOL fanden wir auch zwei signifikante Verschlechterungen des Hyperämiewertes. Siehe Tabelle 13.

Tabelle 13

Extremit.	vorher	nachher	%-uelle Reduzierung
6 re	9.6	6.6	- 31 %
7 li	16.0	8.9	- 44 %

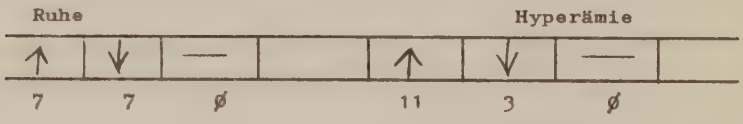
Bemerkenswert ist, daß ein Wert (7 li) vom Stadium II in das Stadium IV abgesunken ist. Durchschnittlich lag die Verschlechterung in diesen beiden Fällen bei 38 %.

2.7.3. Zur Untersuchung mit VASCUNICOL kamen vier Männer und drei Frauen. Sie wurden wegen folgender Erkrankungen stationär behandelt:

2 Patienten	Herzinsuffizienz
1 Patient	Stiff-Man -Syndrom (und Inaktivitäts-- atrophie der Extremitätenmuskulatur)
3 Patienten	Claudicatio intermittens (einer mit Herzinsuffizienz und Hypertonie, einer mit Anämie unklarer Genese, einer mit Thrombose rechts, Obliteration der Arteria poplitea links und Hypertonie)
1 Patient	Hypertonie und Thrombose rechts.

2.7.4. Die Ergebnisse der Untersuchung der Patienten mit pathologischen Durchblutungswerten, die mit VASCUNICOL behandelt wurden gibt Tabelle 14 wieder:

Tabelle 14



Es wurden insgesamt 14 Extremitäten untersucht. Am Gesunden wurde die Wirkung mit VASCUNICOL nicht überprüft. Das Alter der Probanden lag im Mittelwert bei 67.5 Jahren.

Die mathematisch-statistische Auswertung zeigte folgende Ergebnisse:

a) Mittelwertstatistik

	$\bar{x}$ Ruhe	$\bar{x}$ Hyperämie
vor	1.85 ± 1.26	10.48 ± 5.59
nach	1.66 ± 0.55	12.82 ± 6.25

b) Differenzwertstatistik

$\bar{d}$ Ruhe	$\bar{d}$ Hyperämie
- 0.20 ± 1.41	+ 2.46 ± 5.08

c) Signifikanzberechnung

Für die Ruhedurchblutung ergab sich ein $t_{emp.}$ von 0.52 bei N = 14. Die Irrtumswahrscheinlichkeit lag deshalb bei 60 %. Die Berechnung der Ruhedurchblutung ist nicht signifikant.

Für die Hyperämie ergab sich ein $t_{emp.}$ von 1.83 bei N = 14. Die Irrtumswahrscheinlichkeit lag bei < 10 % > 5 %. Damit ist die Berechnung der Hyperämie gerade nicht mehr signifikant.

2.7.5. Die Hyperämie wäre wahrscheinlich signifikant geworden, wäre die Streuung der pathologischen Ausgangswerte (Stadium IV, III, II), und damit deren Verbesserung enger gewesen. Damit wäre die Varianz der Differenzwertstatistik, kleiner und das $t_{emp.}$ größer geworden.

Immerhin ist es interessant, daß die Hyperämie im Mittelwert (s. Statistik) vom Stadium IV gerade in das Stadium III gebracht werden konnte.

Die Ruhedurchblutung für Vascunicol ist nicht signifikant, die Hyperämie ist gerade nicht mehr signifikant geworden.

Ergaben sich bei Patienten, die zur routinemäßigen Untersuchung überwiesen wurden,nach genauer Auswertung der Xenon-Clearance-Kurve, pathologische Durchblutungswerte, so wurden diese Patienten über einen Zeitraum von 4 Wochen mit einem peroralen Therapeutikum behandelt. Nach 4 Wochen wurde dann eine Kontrollmessung vorgenommen.

2.8. RONICOL RETARD [1]

Zus.: 1 Dragee enthält:
150 mg ß-Pyridil-carbinol als
357 mg ß-Pyridil-carbinol-tartrat.

Ronicol retard ist ein Vasodilatator synthetischer Natur, der als Wirkstoff ß-Pyridilcarbinol, den der Nikotinsäure entsprechenden Alkohol, enthält.

Ronicol dilatiert vorwiegend die Endstrombahnen, erhöht die aktiv zirkulierende Blutmenge und die Durchblutungsgeschwindigkeit, bildet und beschleunigt Kollateralkreisläufe. Außerdem fördert Ronicol retard oxydative Stoffwechselvorgänge, und die Fibrinolyse.

Sämtliche Patienten wurden über einen Zeitraum von 4 Wochen mit folgender Dosierung behandelt:
in der 1. Woche 2 x 2 Tablette (morgens, abends),
in den darauffolgenden 3 Wochen 2 x 1 Tablette (morgens, abends), jeweils nach dem Essen.

Nebenwirkungen:

Bei einem Patienten mußte der Test am 3. Behandlungstag abgesetzt werden, da die entstandenen Magenbeschwerden auch bei einer Dosis von 2 x 1 Tablette nicht abgeklungen sind.

[1] RONICOL RETARD, Herst.: Hoffmann-La-Roche AG
Grenzbach

Bei einem anderen Patienten mit ähnlichen Beschwerden brachte die Reduzierung auf 2 x 1 Tablette Besserung, und die Behandlung konnte fortgesetzt werden.

Ein Patient erschien zur Kontrolluntersuchung nicht mehr, und ein zweiter Patient konnte wegen Einweisung in eine Lungenheilanstalt nicht mehr erfaßt werden.

2.8.1.

RONICOL RETARD

		Ruhe		Hyper	
		vor	nach	vor	nach
1	re	1.93	1.29	2.4	32.9
	li	1.77	0.97	5.2	31.9
2	re	2.09	1.13	7.1	4.2
	li	1.36	1.77	9.7	8.1
3	re	1.12	2.74	10.3	11.5
	li	1.28	2.42	3.9	5.7
4	re	1.53	1.94	14.6	16.8
	li	4.80	1.94	15.8	24.0
5	re	0.88	1.23	9.65	32.8
	li	0.73	1.77	10.35	24.9
N = 20					
6	re	0.35	0.97	18.5	16.7
	li	0.65	0.65	1.6	2.7
7	re	2.58	1.77	7.4	12.4
	li	1.77	1.93	8.2	9.4
8	re	1.28	1.60	4.25	8.1
	li	5.47	2.26	11.0	7.4
9	re	1.48	1.77	10.95	10.6
	li	1.29	3.54	8.55	8.2
10	re	2.90	2.10	16.7	20.3
	li	2.84	1.85	26.2	19.4

Tab. 15 Ergebnisse in Ruhe und Hyperämie vor und nach Behandlung.

2.8.2. Es wurden im Langzeitversuch mit RONICOL RETARD 20 Extremitäten mit pathologischen Hyperämien beobachtet. Bei einigen Extremitäten konnte eine schier unfaßbare Verbesserung festgestellt werden, das zeigt Tabelle 16 auf:

Extr.	vorher	nachher	%-uelle Verbesserung
1 re	2.4	32.9	+ 1270 %
1 li	5.2	31.9	+ 513 %
4 li	15.8	24.0	+ 52 %
5 re	9.65	32.8	+ 240 %
5 li	10.35	24.9	+ 140 %
7 re	7.4	12.4	+ 68 %
8 re	4.25	8.1	+ 91 %

Tab. 16 Signifikant erhöhte Hyperämiewerte nach RONICOL RETARD

Aus der prozentuellen Verbesserung einen Mittelwert zu bilden, erscheint widersinnig, die Ergebnisse dieser 7 Fälle sprechen für sich. Interessant ist allerdings, daß es sich bei diesen Hyperämien um Verbesserung an 1 männlichen und 6 weiblichen Extremitäten handelt.

Der Altersmittelwert dieser Patienten ist vielleicht von Interesse. Es lag bei 70.4 Jahren (73, 73, 54, 76, 76) !

In einem Fall konnte die Hyperämie von Stadium IV in das Stadium III gehoben werden (7 re), in einem Fall blieb die Hyperämie trotz 91 %-iger Verbesserung im schwersten pathologischen Bereich.

Förmlich ins Auge stechend, ist das Ergebnis, das bei 4 Extremitäten von 2 Patientinnen, im Alter von 73 bzw. 76 Jahren, erreicht werden konnte. Alle 4 Ausgangshyperämien lagen im extrem Pathologischen. 3 Werte konnten in die Normaldurchblutung verbessert werden, 1 Wert in das Stadium II angehoben werden. Leider war es nicht möglich, den weiteren Verlauf der Behandlung

wegen verschiedener Schwierigkeiten zu beobachten. Die beiden Patientinnen gaben jedenfalls an, daß sie sich seit der Behandlung mit RONICOL RETARD subjektiv wesentlich besser fühlten.

2.8.3. Die Patienten hatten folgende Primär- bzw. Sekundärerkrankungen:

4 Patienten	Diabetes mellitus (einer mit cerebraler Ischämie, und Linksherzinsuffizienz, einer mit Thrombozytämie und generalisierter Gefäßsklerosierung, einer mit Pyelonephritis, einer mit Varicosis und diabetischer Angioneuropathie).
1 Patient	Morbus Hodgkin
1 Patient	Lungenembolie
1 Patient	L_4-L_5-Syndrom mit Anämie und Emphysem
2 Patienten	Pyelonephritis (einer mit Varicosis und starken Beinödemen)
1 Patient	Rechtsherz-Insuffizienz (mit Varicosis und Hypoglycämie)

2.8.4. Die Ergebnisse der mit RONICOL RETARD behandelten 20 Extremitäten, und ihre Veränderungen in Ruhedurchblutung und Hyperämie sind aus Tabelle 17 ersichtlich.

Tabelle 17

Ruhe				Hyperämie		
↑	↓	—		↑	↓	—
11	8	1		13	7	ø

Mit pathologischen Ausgangswerten wurden 10 Patienten im Langzeitversuch überprüft. Dabei kamen 3 Männer und 7 Frauen zur Untersuchung. Ihr Alter betrug im Mittelwert 68.7 Jahre.

RONICOL RETARD wurde beim Gefäßgesunden nicht geprüft.

Die mathematische statistische Auswertung ergab für Ruhedurchblutung und Hyperämie folgende Werte:

a) Mittelwertstatistik

	$\bar{x}$ Ruhe	$\bar{x}$ Hyperämie
vor	1.90 ± 1.30	10.11 ± 5.98
nach	1.78 ± 0.66	15.36 ± 9.70

b) Differenzwertstatistik

$\bar{d}$ Ruhe	$\bar{d}$ Hyperämie
$- 0.12 \pm 1.33$	$+ 5.42 \pm 10.29$

c) Signifikanzberechnung

Für die Ruhedurchblutung ergab sich ein t_{emp} von 0.42 bei N = 20. Die Irrtumswahrscheinlichkeit war

$>60\ \% < 70\ \%$. Die Messung für die Ruhedurchblutung war damit nicht signifikant.

Für die Hyperämie ergab sich ein t_{emp} von 2.35 bei N = 20. Die Irrtumswahrscheinlichkeit war $>2\ \% < 5\ \%$. Damit fand sich für die Untersuchung der Hyperämie eine Signifikanz.

2.8.5. Durch die große Streuung der Werte in der Hyperämie, die sowohl im Vergleich von Vor- und Kontrolluntersuchung, als auch im Vergleich der recht unterschiedlichen Ausganswerte der verschiedenen Schweregrade (bei Ronicol-Patienten, waren alle Schweregrade vertreten) vorzufinden waren, ergaben sich verhältnismäßig gorße Standardabweichungen, sowohl in der Mittelwert- als auch in der Differenzwertstatistik.

Trotzdem konnte für RONICOL RETARD eine statistische Signifikanz in der Hyperämie, auf deren Abschneiden es ja im wesentlichen ankommt, gefunden werden.

2.9. HEXANICIT FORTE [1]

Zus.: 1 Tablette enthält:
600 mg des Hexanikotinsäureesters
des m-Inosits

Die Pharmakologie des HEXANICIT FORTE deckt sich vollkommen mit dem im Kapitel A 5.1. besprochenen VASCUNICOL. HEXANICIT FORTE enthält nur kein Bamethansulfat, aber Hexanikotinsäureester des m-Inosit = Inositol-Nikotinat. Nur die Dosis des Nikotinats ist bei HEXANICIT FORTE dreimal größer als die des VASCUNICOLS.

Mit HEXANICIT FORTE wurden 12 Patienten behandelt. Die Dosis betrug in allen Fällen 3 x 2 Tabletten pro die.

Bei einem Patienten mußte das Präparat abgesetzt werden wegen Unverträglichkeit.

[1] HEXANICIT FORTE : Herst. Bastian-Werk, München

2.9.1. HEXANICIT FORTE

		Ruhe		Hyper	
		vor	nach	vor	nach
	1 re	0.81	1.60	21.9	19.2
	li	2.54	3.06	26.4	23.6
	2 re	1.77	2.74	42.5	29.4
	li	1.45	2.74	13.4	8.1
N = 24	3 re	2.57	2.26	16.0	21.4
	li	2.26	2.26	13.5	13.5
	4 re	2.74	3.22	19.5	18.4
	li	2.50	5.55	18.2	7.6
	5 re	1.97	2.82	22.1	32.2
	li	2.90	2.90	19.5	12.9
	6 re	0.32	1.29	4.35	3.86
	li	0.64	1.29	3.60	3.86
	7 re	0.80	1.93	17.4	17.1
	li	1.29	1.46	12.2	11.3
	8 re	0.97	3.54	18.6	38.7
	li	1.93	2.26	20.6	36.7
	9 re	0.97	1.77	7.4	25.0
	li	2.58	2.30	14.0	9.2
	10 re	2.74	0.98	9.2	18.1
	li	3.38	1.29	14.3	11.1
	11 re	0.90	0.97	21.0	22.2
	li	1.77	2.10	22.4	31.9
	12 re	0.65	1.60	3.38	23.1
	li	1.60	2.91	4.45	6.5

Tabelle 18 : Ergebnisse in Ruhe und Hyperämie vor und nach Behandlung

2.9.2. Wie aus obiger Aufstellung der Ergebnisse hervorgeht, ergaben sich für einige Extremitäten in der Hyperämie signifikante Verbesserungen (siehe Tab. 19)

Tabelle 19

Extr.	vorher	nachher	%-uelle Verbesserung
8 re	18.6	38.7	+ 108 %
8 li	20.6	36.7	+ 78 %
9 re	7.4	25.0	+ 238 %
10 re	9.2	18.1	+ 97 %
12 re	3.38	23.1	+ 584 %

Die Streuung der prozentuellen Verbesserung ist so groß, daß ein Mittelwert unsinnig wäre.

In zwei Fällen konnte die Hyperämie vom Stadium IV in das Stadium II gebeesert werden, in einem Fall von Stadium IV auf Stadium III.

In zwei Fällen konnte die Hyperämie vom Stadium III in die Norm angehoben werden. Dabei handelte es sich um einen 80-jährigen Patienten, dessen Hyperämiewerte im Durchschnitt um 93 % verbessert werden konnten. Der Patient wurde auch in der Folgezeit beobachtet. Nach Absetzung des Präparates kam der Patient nach 2 1/2 Monaten zu einer erneuten Untersuchung in die Klinik und folgende Veränderungen waren vom Beginn der Behandlung bis zur letzten Untersuchung zu verzeichnen.

NU = Nachuntersuchung

		1.NU 19.6.	1.NU 31.7.	2.NU 12.11
Ruhe	re	0.97	3.54	1.10
	li	1.93	2.26	1.13
Hyp	re	18.6	38.7	29.4
	li	20.6	36.7	20.1

Daraus ist ersichtlich, daß die Hyperämie links nach Absetzen des Präparates wieder auf den pathologischen Ausgangswert abgesunken ist, die Hyperämie rechts aber nur in das leichte Stadium I abgesunken ist. Auch die alten subjektiven Beschwerden des Patienten (leichter ziehender Schmerz in den Beinen, Kältegefühl) kamen wieder zum Vorschein.

Bei einer Extremität mit normalem Ausgangswert fanden wir eine Reduzierung nach Behandlung, die in das Stadium I hereinreichte. Die Verschlechterung betrug 34 %.

2.9.3. Die Patienten waren wegen folgender Erkrankungen zur stationären Behandlung in der Klinik:

1 Patient	Hyperämie
1 Patient	Plexusneuritis cervical
3 Patienten	Diabetes mellitus (einer mit Teleangiektasien bds. einer mit Varicosis, einer mit Polyneuropathie diabetica)
1 Patient	Mitralstenose und Endocarditis
1 Patient	Vorderwandinfarkt und Beinödeme
1 Patient	Morbus Sudeck
1 Patient	Ischialgie
1 Patient	Bronchial-Ca
1 Patient	Stiff-Man-Syndrom
1 Patient	Claudicatio intermittens

2.9.4. Die Veränderungen in Ruhedurchblutung und Hyperämie nach Behandlung mit HEXANICIT FORTE im Langzeitversuch werden in Tabelle 20 verdeutlicht:

Tabelle 20

Ruhe				Hyperämie		
↑	↓	—		↑	↓	—
18	3	3		12	9	2

Behandelt wurden 9 Männer und 3 Frauen, deren Mittelwertalter 63.5 Jahre betrug.

Für die mathematisch statistische Berechnung ergaben sich für Ruhedurchblutung und Hyperämie im Vergleich von Vor- und Nachuntersuchung folgende Werte:

a. Mittelwertstatistik:

	$\bar{x}$ Ruhe	$\bar{x}$ Hyperämie
vor	1.75 ± 0.84	14.93 ± 6.80
nach	2.28 ± 1.01	18.07 ± 10.15

b. Differenzwertstatistik

$\bar{d}$ Ruhe	$\bar{d}$ Hyperämie
$+ 0.53 \pm 1.09$	$+ 3.14 \pm 8.76$

c. Signifikanzberechnung

Für die Ruhedurchblutung ergab sich ein $t_{emp.}$ von 2.65 bei N = 24. Die Irrtumswahrscheinlichkeit lag bei $\geq 1\ \% < 2\ \%$. Die Ruhedurchblutung war damit hochsignifikant erhöht.

Für die Hyperämie ergab sich ein $t_{emp.}$ von 1.73 bei N = 23.(Ein Hyperämiewert wurde eliminiert, weil er im Normbereich lag). Die Irrtumswahrscheinlichkeit lag bei 10 %. Damit konnte für die

Hyperämie keine Signifikanz errechnet werden.

2.9.5. Wurde obiger normaler Hyperämiewert in die Statistik miteinbezogen, so fand man die Differenzwertstatistik ein $\bar{d} = + 2.46 \pm 9.16$. Der $t_{emp.}$ lag dann bei 1.32 bei N = 24. Auch hier konnte keine Signifikanz gefunden werden. Die Irrtumswahrscheinlichkeit lag bei 10 % 20 %.

2.10. VASCUNICOL KIV-2 [1]

Zus.: 1 Tabl. enthält
12.5 mg 2-Butylamino-1-(4-Hydroxylphenyl)-aethanolsulfat = Bamethansulfat
200 mg Inositolnikotinat.

Zur Pharmakologie siehe bitte Kapitel A 5.1. Es handelt sich um dasselbe Präparat, das aber hier im Langzeitversuch getestet wurde.

Mit VASCUNICOL wurden im Langzeitversuch 10 Extremitäten behandelt. Wir behandelten die 4 Patienten mit einer Dosis von 5 Tabletten/die (2 morgens, 2 mittags, 1 abends).

Es konnten keine Nebenwirkungen festgestellt werden.

Bei 2 Patienten konnte die Nachuntersuchung nicht erfolgen, weil sie während der Behandlungszeit in die chirurgische Klinik zur Operation überwiesen wurden.

[1] Ch.Boehringer, Ingelheim

2.10.1.

VASCUNICOL

KIV-2

			Ruhe		Hyper	
			vor	nach	vor	nach
N = 10	1	re	0.96	1.45	14.9	19.4
		li	0.96	1.60	11.3	10.6
	2	re	0.96	2.98	5.8	7.8
		li	3.22	1.75	7.3	13.8
	3	re	2.09	6.60	23.6	103.1
		li	1.93	3.54	20.0	61.5
	4	re	0.97	1.13	11.2	15.3
		li	1.64	1.45	16.0	16.0
	5	re	0.81	1.53	17.4	39.2
		li	0.81	1.60	9.2	9.5

Tabelle 21: Ergebnisse in Ruhe und Hyperämie vor und nach Behandlung.

2.10.2. Für die Extremitäten, deren Hyperämiewerte mit VASCUNICOL besonders angehoben werden konnten, hier einige signifikante Beispiele:

Extremit.	vorher	nachher	%-uelle Verbesserung
2 li	7.3	13.8	+ 88 %
3 re	23.6	103.1	+ 337 %
3 li	20.0	61.5	+ 208 %
5 re	17.4	39.2	+ 125 %

Bei den Werten 3 re und 3 li handelt es sich um zwei Messungen der Armdurchblutung. Ein Wert konnte in die Norm verbessert werden, der andere Wert schlug von einer pathologischen Minderdurchblutung in einen pathologisch erhöhten Hyperämiewert um. Es ist vielleicht von Interesse, daß bei der gleichen Patientin die Hyperämie der Beine in einem Fall um 76 % verbessert werden konnte, im anderen Fall fanden wir eine Verschlechterung von 8 %.

2.10.3. Die Patienten hatten folgende Primär- bzw. Sekundärerkrankungen:

3 Patienten	Claudicatio intermittens (einer mit Diabetes mellitus, einer mit Arteriosklerose, einer mit Hypertonie und Herzinsuffizienz).
1 Patient	Diabetes mellitus mit Hyperthyreose und Varicosis.

2.10.4. Insgesamt kamen 4 Patienten zur Untersuchung mit VASCUNICOL. Ihr Alter lag im Mittelwert bei 70.0 Jahren.

Geschlechtsverteilung:

	♂	♀
N	2	8

Tabelle 22 gibt Aufschluß über die Ergebnisse in Ruhedurchblutung und Hyperämie in 8 Fällen, bei denen die Veränderung der Durchblutung nach VASCUNICOL überprüft worden ist.

Ruhe				Hyperämie			
↑	↓	—		↑	↓	—	
6	2	ø		6	1	1	

Die rechnerisch statistische Auswertung zeigte folgende Ergebnisse.

a) Mittelwertstatistik

	$\bar{x}$ Ruhe	$\bar{x}$ Hyperämie
vor	1.29 ± 0.82	11.63 ± 4.18
nach	1.68 ± 0.55	16.44 ± 9.95

b) Differenzwertstatistik

$\bar{d}$ Ruhe	$\bar{d}$ Hyperämie
$+ 0.39 \pm 0.99$	$+ 4.80 \pm 7.31$

c) Signifikanzberechnung

Für die Ruhedurchblutung ergab sich ein t_{emp} von 1.11 bei N = 8. Die Irrtumswahrscheinlichkeit lag bei 30 %. Die Ruhedurchblutung ist damit nicht signifikant.

Für die Hyperämie ergab sich ein t_{emp} von 1.86 bei N = 8. Die Irrtumswahrscheinlichkeit lag bei 10 %. Somit ist auch die Hyperämie nicht signifikant.

2.10.5. Sowohl für die Ruhedurchblutung, als auch für die Hyperämie ergab sich im Langzeitversuch mit VASCUNICOL bei N = 8 keine Signifikanz.

Die abnorm verbesserten Werte der Armdurchblutung wurden nicht zur statistischen Auswertung herangezogen.

3. Die Wirkung des vasoaktiven Effekts wurde bei insgesamt 10 verschiedenen Präparaten überprüft. Dabei war ein Präparat (VASCUNICOL =KIV-2) im Akut- und im Langzeitversuch vertreten, eine Testsubstanz (MF 707a) wurde in drei verschieden großen Dosierungen im Akutversuch appliziert. Da bei MF 707a in der Dosierung von 0.45 mg/kg nur ein kleines N = 4 möglich war, wurde es zur weiteren Berechnung in der Varianzanalyse nicht mehr herangezogen.

3.1. Die Varianzanalyse, also der Vergleich von mehr als zwei Durchschnitten, wurde deshalb durchgeführt, da N uneinheitlich über die Gruppen verteilt war. Die Ruhedurchblutung und die Hyperämie wurden dabei vor und nach Behandlung berücksichtigt.

3.1.1. In der Ruhedurchblutung, vor und nach Behandlung, war die Zahl der behandelten Fälle N = 125. Die Zahl der Freiheitsgrade war bei 9 Präparaten k - 1 = 8, n - k dementsprechend 125 - 8 = 117. Am besten gibt wohl Tabelle 23 die Ergebnisse der Varianzanalyse für die Ruhedurchblutung vor und nach Behandlung wieder:

Art der Variation	vor DQ		nach DQ	
"ZWISCHEN"	3.38		2.42	
"INNERHALB"	1.11		1.26	
errechn. F	3.04	bei einer IW von	1.92	bei einer IW von
tabuliert. F	2.03	5 %	2.01	5 %
tabuliert. F	2.69	1 %	2.66	1 %

Tabelle 23 Varianzanalyse der Ruhedurchblutung

Für die Ruhedurchblutung ist damit die Nullhypothese mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % vor Behandlung zu verwerfen, für die Berechnung nach Behandlung konnte keine Entscheidung getroffen werden.

3.1.2. Analog dazu gestalten sich die Ergebnisse für die Hyperämie vor und nach Behandlung, wie aus Tabelle 24 ersichtlich ist:

Art der Variation	vor DQ		nach DQ	
"ZWISCHEN"	169.31		119.24	
"INNERHALB"	65.97		100.52	
errechnet. F	2.56	bei einer IW von	1.18	bei einer IW von
tabuliert. F	2.03	5 %	2.03	5 %
tabuliert. F	2.69	1 %	2.69	1 %

Tabelle 24 Varianzanalyse der Hyperämie

In der Hyperämie war die Fallzahl N = 120 vor und nach Behandlung, die Zahl der Freiheitsgrade k - 1 = 8, also n - k = 112. Vor Behandlung konnte für die Berechnung der Hyperämie die Nullhypothese bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % verworfen werden, nach Behandlung konnte keine Entscheidung getroffen werden, ob die Nullhypothese zu verwerfen oder nicht zu verwerfen sei.

Tabelle 24: RUHEDURCHBLUTUNG SIGNIFIKANZPRÜFUNG ZWISCHEN DEN GRUPPEN

Vor Behandlung

		AKUTVERSUCH			LANGZEITVERSUCH			AKUTVERSUCH		
		MF 707a 0.025	MF 707a 0.1	VASCUNI-COL	VASCUNI-COL	RONICOL RETARD	HEXANICIT FORTE	LAMURAN	DUSODRIL	HEXANITOL
AKUT	MF 707a 0,025		0	0	0	0	0	0	0	5 %
	MF 707a 0.1	0		0	0	0	0	0	5 %	0
	VASCUNICOL	0	0		0	0	0	0	5 %	1 %
LANG	VASCUNICOL	0	0	0		0	0	0	0	0,1 %
	RONICOL RET.	0	0	0	0		0	0	5 %	1 %
	HEXANICIT F.	0	0	0	0	0		0	5 %	1 %
AKUT	LAMURAN	0	0	0	0	0	0		0	0,1 %
	DUSODRIL	0	5 %	5 %	0	5 %	5 %	0		0,1 %
	HEXANITOL	5 %	0	1 %	0,1 %	1 %	1 %	0,1 %	0.1 %	

0 = keine Signifikanz

Tabelle 25 RUHEDURCHBLUTUNG SIGNIFIKANZFÖRDERUNG ZWISCHEN DEN GRUPPEN

Nach Behandlung

		AKUTVERSUCH			LANGZEITVERSUCH			AKUTVERSUCH		
		MF 707a 0.025	MF 707a 0.1	VASCUNI-COL	VASCUNI-COL	RONICOL RETARD	HEXANICIT FORTE	LAMURAN	DUSODRIL	HEXANI-TOL
AKUT	MF 707a 0.025		0	0	0	0	0	0	0	0
	MF 707a 0.1	0		0	0	0	0	5 %	5 %	0
	VASCUNICOL	0	0		0	0	0	5 %	5 %	0
LANG	VASCUNICOL	0	0	0		0	0	0	>5 %	0
	RONICOL RETARD	0	0	0	0		0	0	5 %	0
	HEXANICIT FORTE	0	0	0	0	0		0	0	5 %
AKUT	LAMURAN	0	5 %	5 %	0	0	0		0	5 %
	DUSODRIL	0	5 %	5 %	>5 %	5 %	0	0		5 %
	HEXANITOL	0	0	0	0	0	5 %	5 %	5 %	

3.2. Vergleicht man die Wirkung der einzelnen pharmakologischen Substanzen auf Ruhedurchblutung nach dem statischtischen Modell der Mittelwertdifferenzbildung, ergibt sich nur bei einigen Differenzpaaren statistische Signifikanz. Berücksichtigt dabei sind nur diejenigen Paare, die sowohl vor als auch nach Behandlung einen signifikanten Unterschied aufweisen können.

Verglichene Paare	IW vor Behandlung	IW nach Behnadlung
DUSODRIL - MF 707a 0.1	5 %	5 %
DUSODRIL - VASCUNICOL AKUT	5 %	5 %
DUSODRIL - RONICOL RET.	5 %	5 %
DUSODRIL - HEXANITOL	0,1 %	5 %
HEXANITOL - HEXANICIT F.	1 %	5 %
HEXANITOL - LAMURAN	0,1 %	5 %

Tabelle 26 Verglichene Paare, die vor und nach Behandlung einen signifikanten Unterschied aufweisen.

Aus Tabelle 26 ist ersichtlich, daß die oben genannten Bedingungen nur von zwei Präparatpaarungen erfüllt wurden. Dreimal konnte DUSODRIL, zweimal HEXANITOL mit jeweils verschiedenen Vergleichspräparaten eine Irrtumswahrscheinlichkeit bis zu 5 % erreichen.

Außerdem war die vergleichende Berechnung für DUSODRIL - HEXANITOL signifikant. Bemerkenswert ist, daß bei diesem Vergleich die Irrtumswahrscheinlichkeit nach Behandlung immer einen Wert von 5 % ergaben, also gerade noch signifikante Ergebnisse errechnet werden konnten.

Tabelle 27 HYPERÄMIE S I G N I F I K A N Z P R Ü F U N G ZWISCHEN DEN GRUPPEN

VOR BEHANDLUNG

		AKUTVERSUCH			LANGZEITVERSUCH			AKUTVERSUCH		
		MF 707a 0.025	MF 707a 0.1	VASCUNICOL	VASCUNICOL	RONICOL RETARD	HEXANICIT FORTE	LAMURAN	DUSODRIL	HEXANITOL
AKUT	MF 707a 0.025	-	0	0	0	0	0	0	0	5 %
	MF 707a 0.1	0	-	0	0	0	0	0	0	5 %
	VASCUNICOL	0	0	-	0	0	0	0	1 %	1 %
LANG	VASCUNICOL	0	0	0	-	0	0	0	>5 %	5 %
	RONICOL RET	0	0	0	0	-	0	0	1 %	1 %
	HEXANICIT F.	0	0	0	0	0	-	0	0	5 %
AKUT	LAMURAN	0	0	0	0	0	0	-	5 %	1 %
	DUSODRIL	0	0	1 %	>5 %	1 %	0	5 %	-	0
	HEXANITOL	5 %	5 %	1 %	5 %	1 %	5 %	1 %	0	-

0 = keine Signifikanz

Tabelle 28 HYPERÄMIE S I G N I F I K A N Z P R Ü F U N G ZWISCHEN DEN GRUPPEN

NACH BEHANDLUNG

		AKUTVERSUCH			LANGZEITVERSUCH			AKUTVERSUCH		
		MF 707a 0.025	MF 707a 0.1	VASCUNICOL	VASCUNICOL	RONICOL RETARD	HEXANICIT FORTE	LAMURAN	DUSODRIL	HEXANITOL
AKUT	MF 707a 0.025		0	0	0	0	< 5 %	0	5 %	0
	MF 707a 0.1	0		0	0	0	0	0	0	0
	VASCUNICOL	0	0		0	0	0	0	< 5 %	0
LANG	VASCUNICOL	0	0	0		0	0	0	0	0
	RONICOL RETARD	0	0	0	0		0	0	0	0
	HEXANICIT FORTE	< 5 %	0	0	0	0		0	0	0
AKUT	LAMURAN	0	0	0	0	0	0		< 5 %	0
	DUSODRIL	5 %	0	< 5 %	0	0	0	< 5 %		0
	HEXANITOL	0	0	0	0	0	0	0	0	

0 = keine Signifikanz

Von 36 möglichen Signifikanzen bei der Feldprüfung dieser 9 Präparate (Tabelle 27 und 28) waren vor Behandlung in der Hyperämie immerhin noch 11 signifikante Werte zwischen den Gruppen erhältlich. Nch Behandlung konnten nur mehr 4 Signifikanzen ermittelt werden, wobei allerdings nur bei 2 Vergleichspaaren (siehe Tabelle 29) vor und nach Behandlung eine Signifikanz bestand.
Die beiden anderen verglichenen Paare, die nur nach Behandlung einen signifikanten Wert erbrachten, waren DUSODRIL - MF 707a 0.025 mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %, und HEXANICIT F. - MF 707a 0.025 mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %.

Verglichene Paare	IW vor Behandlung	IW nach Behandlung
DUSODRIL - VASCUNICOL AKUT	1 %	< 5 %
DUSODRIL - LAMURAN	5 %	< 5 %

Tabelle 29 Verglichene Paare, mit signifikanten Unterschied vor und nach Behandlung.

Damit sind nur bei zwei Vergleichspaaren vor und nach Behandlung signifikante Werte in der Hyperämie ermittelt worden. In beiden Fällen war ein Vergleichspartner jeweils DUSODRIL, und zweimal wurde in diesem Vergleich eine Irrtumswahrscheinlichkeit von < 5 % errechnet. Damit weist sich die Vergleichsberechnung der beiden Paare in der Hyperämie als significant aus.

Das Ergebnis für die Signifikanzprüfung der Hyperämie zwischen den Gruppen gestaltet sich so:

a) nur für die Vergleichspaare
DUSODRIL - VASCUNICOL,
DUSODRIL - LAMURAN läßt sich vor und nach Behandlung eine signifikante Berechnung ausstellen.

b) nur für die Vergleichspaaré, die dem Akutversuch unterzogen wurden, konnte eine Irrtumswahrscheinlichkeit von <5 % vor und nach Behandlung erreicht werden.

c) für die Vergleichspaare,
DUSODRIL - MF 707a 0.025
HEXANICIT FORTE - MF 707a 0.025
war erst die Berechnung nach Behandlung signifikant.

d) die Berechnung aller anderen möglichen Vergleichspaare war nicht signifikant.

3.4. Ein weiteres Kriterium, das zur Analyse der statistischen Auswertung herangezogen werden kann, ist der Wert $\Delta \bar{x}_1 - \bar{x}_2$. $\bar{x}_1$ und $\bar{x}_2$ wurden ja bekanntlich in der Mittelwertstatistik schon ermittelt, und ergaben dann als Differenz den Wert $\bar{d}$ aus der Differenzwertstatistik. Diese Werte und ihre prozentuelle Veränderung gegenüber $\bar{x}_1$ können zur genaueren Untermauerung der statistisch gewonnenen Ergebnisse herangezogen werden.

Wie aus Tabelle 30 ersichtlich, konnte für die Ruhedurchblutung im Akutversuch gezeigt werden, daß DUSODRIL mit + 125 % und LAMURAN mit 76 % gute Resultate erzielten. Für sämtliche anderen Präparate wurde im Querschnitt ein negatives Ergebnis errechnet.

Im Langzeitversuch lagen VASCUNICOL und HEXANICIT FORTE mit je + 30,2 % an der Spitze, RONICOL RETARD brachte im Querschnitt ein negatives Ergebnis mit - 6,3 %, d.h. bei den 20 untersuchten Patienten verschlechterte sich die Ruhedurchblutung um durchschnittlich 0.12 ml/100 gr/min.

Tabelle 30

Ruhedurchblutung - Prüfung zwischen den Gruppen

GRUPPE	N	$\triangle \bar{x}_1 - \bar{x}_2$	$\triangle$ in % von $\bar{x}_1$
MF 707a 0.025	6	- 0.27	- 13,4 %
MF 707a 0.1	6	- 0.72	- 33,8 %
VASCUNICOL	14	- 0.19	- 10.2 %
LAMURAN	23	+ 1.05	+ 76.0 %
DUSODRIL	18	+ 1.42	+125.6 %
HEXANITOL	6	- 1.98	- 60.5 %
VASCUNICOL	8	+ 0.39	+ 30.2 %
RONICOL RET.	20	- 0.12	- 6.3 %
HEXANICIT F.	24	+ 0.53	+ 30.2 %

AKUTVERSUCH

LANGZEIT-VERSUCH

3.5. In der Hyperämie konnte bei vier Präparaten im Akutversuch ein positives Ergebnis erzielt werden. Am besten schnitt unter diesen VASCUNICOL mit + 22,3 % ab. (Siehe Tab. 31). Negative Ergebnisse wurden für MF 707a 0.025 mit - 23,2 %, und HEXANITOL mit - 12.1 % errechnet.

Im Langzeitversuch sticht am meisten RONICOL RETARD mit + 51,9 % hervor. Auch die anderen beiden Präparate schnitten mit positiven Werten ab.

Interessant gestaltet sich noch der Vergleich von Akutversuch und Langzeitversuch in Bezug auf die Verbesserung der beiden Gruppen insgesamt. Im Akutversuch bekommt man, unter Weglassung der beiden negativen Ergebnisse von MF 707a 0.025 und HEXNITOL, eine Verbesserung von Δ in % von $\bar{x}_1$ von + 14.3 %, bezieht man die negativen Werte mit ein, eine solche von + 3,65 %!

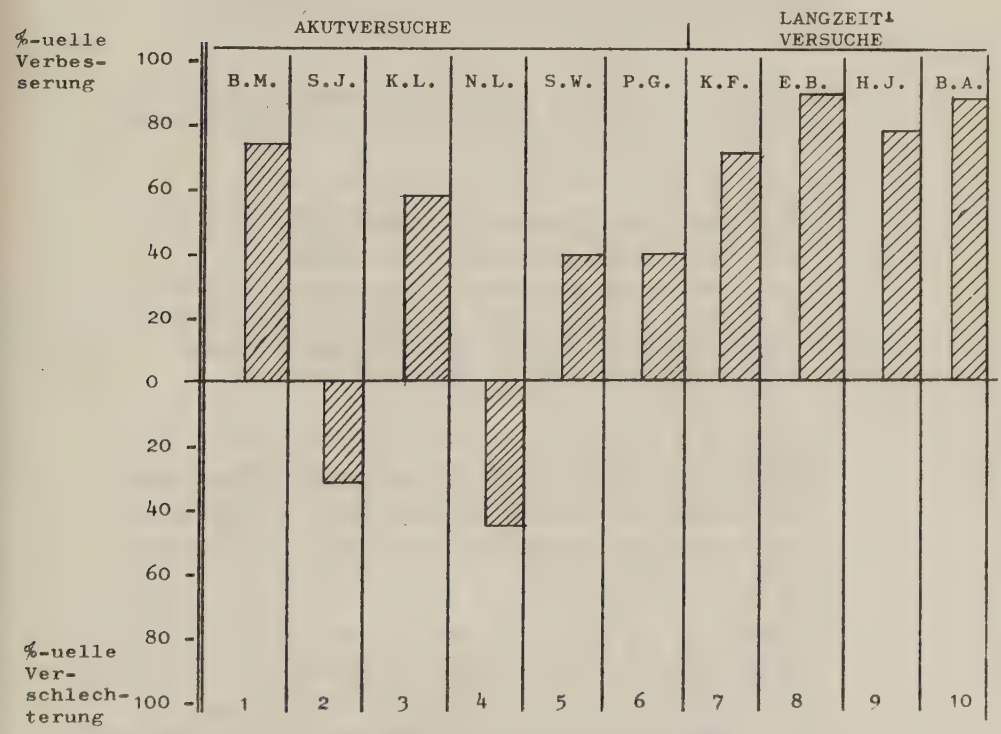
Im Langzeitversuch, dessen drei Präparate eine positive prozentuale Veränderung erzielten, lag die Verbesserung bei + 38 %!

Tabelle 31 Hyperämie - Prüfung zwischen den Gruppen

	GRUPPE	N	$\triangle \bar{x}_1 - \bar{x}_2$	$\triangle$ in % von $\bar{x}_1$
AKUTVERSUCH	MF 707a 0.025	6	- 2.81	- 23.2 %
	MF 707a 0.1	6	+ 1.89	+ 15.5 %
	VASCUNICOL	14	+ 2.34	+ 22.3 %
	LAMURAN	20	+ 1.47	+ 12.2 %
	DUSODRIL	17	+ 1.31	+ 7.2 %
	HEXANITOL	6	- 2.73	- 12.1 %
LANGZEIT-VERSUCH	VASCUNICOL	8	+ 4.81	+ 41.3 %
	RONICOL RET.	20	+ 5.25	+ 51.9 %
	HEXANICIT F.	23	+ 3.14	+ 21.0 %

3.6. Nach der statistischen Auswertung und der Varikanzanalyse, möchten wir einige repräsentative Beispiele aus den verschiedenen Gruppen vorstellen, die die errechneten Signifikanzen in etwa die numerischen Werte ergänzen und beweisen sollen. Aus den erzielten Hyperämiewerten der verschiedenen Präparate vor und nach Behandlung wurde je eine Extremität herausgenommen, deren Ergebnis ungefähr für die jeweilige Untersuchungsreihe repräsentativ sein könnte, und in Abbildung 6 graphisch dargestellt worden sind.

Abbildung 6



1 = LAMURAN 2 = HEXANITOL 3 = DUSODRIL 4 = MF 707a 0.025
5 = MF 707a 0.045 6 = MF 707a 0.1 7 = VASCUNICOL (AKUT)
8 = RONICOL RETARD 9 = HEXANICIT FORTE 10 = VASCUNICOL (LANG)

Repräsentative Beispiele der einzelnen Präparate und ihre Veränderung nach Behandlung graphisch dargestellt.

3.6. Die Abszisse stellt dabei die Ausgangspunkte der Hyperämiewerte vor Behandlung dar. Auf der Ordinate sind die Veränderungen in Prozenten nach Behandlung aufgetragen. Man darf allerdings dieser Art von Statistik in Form von Säuleindiagramm nicht zu großen Wert beimessen, im Prinzip ist es eine subjektive Repräsentation, die hier vom Behandler vorgenommen wurde.

Anhand von einigen "isolierten" Extremitäten soll hier ja nur aufgezeigt werden, wie und in welcher Größenordnung eine Veränderung der Durchblutungswerte erzielt wurde, wobei zu berücksichtigen ist, daß bei jedem Präparat negative Veränderungen beobachtbar waren, sowohl im Akut-, wie im Langzeitversuch.

3.6.1. Kurz sollte noch auf die Krankengeschichten der hier vorgestellten Patientenfälle eingegangen werden:

B.M. ♂, 58 J. (1)

Kein krankhafter Organbefund. Gehstrecke ~400 m seit 1966. Spannungsgefühl in den Waden, seit 1968 rasche Ermüdbarkeit und Pelzigkeit der beiden Unterschenkel. Nach Massage und Ruhigstellung tritt Besserung ein. Die Clearance-Werte beider Beine verbesserten sich nach LAMURAN.

S.J. ♂, 60 J. (2)

Der Patient war stationär in Behandlung wegen einer Pyelonephritis. Außerdem bestand seit ~1 Jahr eine essentielle Hypertonie. Die Clearance beider Beine sank nach HEXANITOL.

K.L. ♂, 59 J. (3)

Wegen eines radikulären Reizsyndroms an L_4 - S_1 in Behandlung. Varicosis, permanentes Kältegefühl und zyanotisches Aussehen beider Beine. Muskelatrophie links nach Behandlung mit DUSODRIL lagen die Hyperämiewerte im Normbereich.

N.L. ♂, 52 J. (4)

Wegen unklarer Sehstörungen zur Diagnosestellung stationär in der Klinik. Im Carotisangiogramm: Venöses Angiom in der hinteren Schädelgrube und Carotis-interna-Sklerosierung. Keine Anamnese in der peripheren Strombahn. Die Clearance-Werte für beide Beine sanken weiter in den pathologischen Bereich nach MF 707a 0.025.

S.W. ♀, 58 J. (5)

Seit 10 Jahren Diabetes mellitus, seit 5 Jahren Hypertonie. Beide Clearance-Werte konnten signifikant angehoben werden nach MF 707a 0.045.

P.G. ♀, 41 J. (6)

Wurde wegen einer seit 5 Jahren bestehenden Hypertonie und wegen eines Ulnaris-Neurinoms stationär behandelt. Ein Clearance-Wert blieb nach Behandlung unverändert, einer konnte mit MF 707a 0.1 verbessert werden.

K.F. ♀, 69 J. (7)

Seit 10 Jahren litt die Patientin an einer Rechtsherz-Insuffizienz, Varicosis und Beinödemen. Außerdem häufiges Auftreten von hypoglykämischen Zuständen. Die Hyperämiewerte nach VASCUNICOL im Akutversuch besserten sich bei beiden Beinen, blieben aber im schwer pathologischen Bereich.

E.B. ♀, 77 J. (8)

Patientin lag zur stationären Behandlung in der Klinik wegen einer akuten Pyelonephritis. Nach RONICOL RETARD verbesserte sich die Durchblutung bei einer Extremität, bei der anderen verschlechterte sie sich. Beide Werte lagen auch nach Behandlung im schwer Pathologischen.

H.J. ♂, 80 J. (9)

Patient litt seit 20 Jahren an Ischialgie. Sonst keine Anamnese von Belang. Nach 4 Wochen Behandlung mit HEXANICIT FORTE konnte die Hyperämie an beiden Beinen vom Stadium II in die Norm überführt werden.

B.A. ♂, 68 J. (10)

Claudicatio intermittens seit 2 Jahren, Arteriosklerose im Bereich der Extremitäten. Vor einem Jahr lumbale Sympathektomie.

Grund der stationären Aufnahme:

granulozytäre-megakariozytäre Systemerkrankung. Beide Hyperämiewerte konnten nach VASCUNICOL im Langzeitversuch angehoben werden. Ein Wert war dabei signifikant erhöht.

4. Bei insgesamt vier Patientinnen mit pathologischen Ausgangswerten der Hyperämie wurden zwei Präparate auf ihre "additiven" Effekte überprüft. Bei einem Patienten kamen drei verschiedene Medikamente zur Anwendung. Durchgeführt wurden bei ihm in kurzer Reihenfolge ein Akutversuch , ein Langzeitversuch und darauf wieder ein Akutversuch.

Ein Patient wurde ausschließlich mit Präparaten des Akutversuches behandelt, drei Patienten mit einem Präparat im Akut- und Langzeitversuch.

Vier Patienten kamen bei dieser Prüfung aus verschiedenen Gründen nicht mehr zur dritten Nachuntersuchung, so daß die Veränderung der Durchblutungswerte nicht überprüfbar war. Die behandelten Patienten setzten sich aus drei Männern und zwei Frauen zusammen. Ihr Altersdurchschnitt lag bei 62,8 Jahren. Als sinnvoll erschienen bei dieser Prüfung nur die Hyperämiewerte, und ihre Veränderung nach den einzelnen Medikamenten zu berücksichtigen.

Durch die nachfolgenden Tabellen seien die hier besprochenen Fälle kurz vorgestellt.

4.1. M.G. ♂, 59 J.

Diagnose: Stiff-Man-Syndrom, Inaktivitätsatrophie der Extremitätenmuskulatur.

Extrem.	Ausgangswert	AKUTV. m.LAMURAN	LANGV. m. HEXANICIT F.	AKUTV. m. VASCUNICOL
Bein re	3.4	12.7	23.1	23.6
Bein li	4.5	10.0	6.5	11.3

N.L. ♂, 52 J.

Diagnose: Gefäßsklerosierung

	Extrem.	Ausgangs-wert	AKUTV.m. LAMURAN	nach 2 Wochen Beh.m. LAMURAN	AKUTV. m. MF 707a 0.025
Bein	re	13.3	10.3	11.4	6.5
	li	9.3	4.7	13.2	6.9

K.M. ♀, 72 J.

Diagnose: Claudicatio intermittens, Hypertonie Rechtsherz-Insuffizienz

	Extrem.	Ausgangswert	AKUTV. mit VASCUNICOL	LANGV. mit VASCUNICOL
Bein	re	14.9	16.0	19.4
	li	11.3	9.5	10.6
Arm	re	23.6		103.1
	li	20.0		61.5

K.T. ♀, 69 J.

Diagnose: Claudicatio intermittens, Diabetes mellitus

	Extrem.	Ausgangswert	AKUTV. mit VASCUNICOL	LANGV. mit VASCUNICOL
Bein	re	11.2	15.3	15.3
	li	16.0	8.9	16.0

B.A. ♂, 68 J.

Diagnose: Claudicatio intermittens

	Extrem.	Ausgangswert	AKUTV. mit VASCUNICOL	LANGV. mit VASCUNICOL
Bein	re	5.8	8.1	7.8
	li	7.3	22.3	13.8

Sämtliche Zahlenwerte verstehen sich mit einer Angabe in[ml/100 gr/min.]
Interessehalber ist nur kurz auf die Krankheitsdiagnose eingegangen worden.

Am schlechtesten fiel erwartungsgemäß das Ergebnis bei den Akutversuchen des Patienten N.L. aus. Wahrscheinlich hätte, da es sich hier ja nur um eine zweimalige Applikation handelte, der Langzeitversuch mit konsequenter parenteraler Gabe ein besseres Endergebnis erbracht. Dies war allerdings im Rahmen dieser Arbeit, und im Rahmen der Klinik leider nicht durchführbar.

Befriedigend fiel der Versuch mit dem Patienten M.G. aus, dessen Hyperämiewerte am Ende der Versuchsreihe mit drei Medikamenten sich um etwa 300 % und mehr gebessert hatten. Als guten Erfolg konnte man den Akut- und Langzeitversuch mit ein und demselben Präparat bezeichnen. Es traten praktisch keine Verschlechterungen im Vergleich zu den Ausgangswerten auf. Bemerkenswert ist die Verbesserung der Armdurchblutung der Patientin K.M., die vom pathologischen Bereich in die Normaldurchblutung angehoben werden konnte.

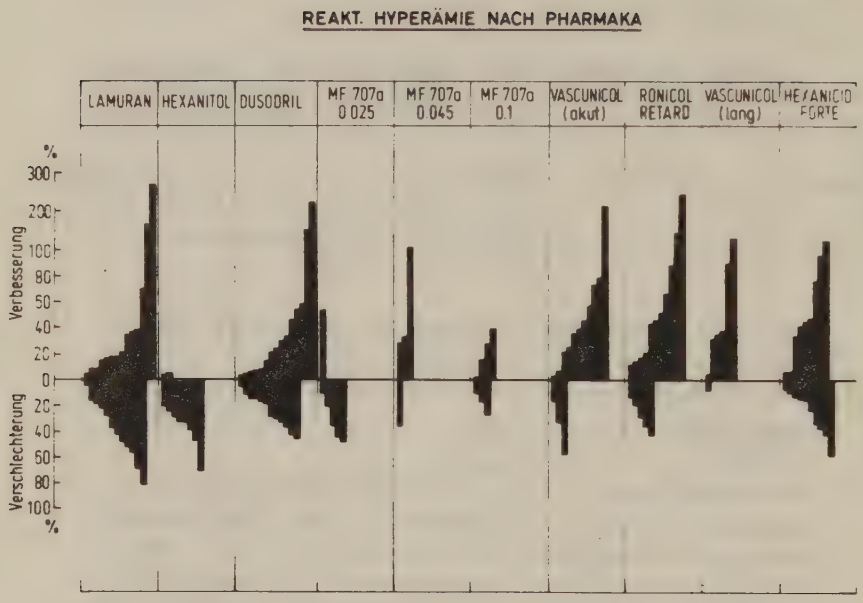


Abbildung 8 Reaktive Hyperämie nach Pharmaka

1 = LAMURAN
2 = HEXANITOL
3 = DUSODRIL
4 = MF 707a 0.025
5 = MF 707a 0.045
6 = MF 707a 0.1
7 = VASCUNICOL (AKUT)
8 = RONICOL RETARD
9 = VASCUNICOL (LANG)
10 = HEXANICIT FORTE

4.2. Abbildung 8 gibt die graphische Darstellung der ganzen Präparateprüfung auf einen Blick wieder. Dargestellt wurde der prozentuale Unterschied der Hyperämien von Vor- und Nachuntersuchung. Berücksichtigt sind die Durchblutungswerte, die sowohl beim Gefäßkranken, als auch beim Gefäßgesunden nach Behandlung erzielt werden konnten.

5. Um Normwerte und pathologische Werte in Größenordnung in ihrer Aussagekraft koordinieren zu können, muß die Methodik,also die Anwendung desselben Isotops und die Durchführung der Messung dieselbe sein. Da die Xe 133-Muskelclearance eine noch relativ junge (LASSEN (18) 1964, LINDBJERG(20) 1965), und aus verschiedenen Gründen noch nicht weit verbreitete Methode ist, können nur Angaben der Autoren berücksichtigt werden, bei denen die Xenondurchblutung Eingang in die klinische Routine gefunden hat.

5.1. Nachstehende Tabelle 32 gibt im wesentlichen die Zusammenstellung von PFLEGHAR (4), ergänzt durch eigene und andere Ergebnisse, wieder.

Tabelle 32

AUTOR	ISOTOP	GESUNDE	
		RUHE	HYPERÄMIE
LASSEN,N.A. et alt. (1)	Xe	2.20 1.96	54.9 51.8
LASSEN, N.A. (18)	Xe	2.80	55.8
LASSEN,N.A. et alt. (19)	Xe	1.60	48.3
LINDBJERG, J.F. (20)	Xe	2.40	64.8 52.2
PFLEGHAR, F. (4)	Xe	1.78	34.9
Amery BOSSAERT VERSTRATE (21)	Xe	3.24	57.2
VERFASSER	Xe	2.06	38.6

Vergleich der Ergebnisse der Xe-Durchblutung anderer Autoren mit den eigenen Ergebnissen.

Die Differenzen der verschiedenen Autoren lassen sich weitgehend auf das unterschiedlich zusammengesetzte Patientenkollektiv in Bezug auf Alter und Fettgehalt (22), und nicht zuletzt auf die drei möglichen Auswertungsweisen auf die am Anfang der Arbeit eingegangen worden ist, zurückführen.

5.1.1. Für die Ermittlung des $\bar{x}$ - Ruhedurchblutungswertes wurden als untere Grenze 1,5 ml/100 gr/min, als obere 2,8 ml/100 gr/min. angesetzt. Als Norm gilt allgemein ein Wert von 2,2 ml/100 gr/min. In der Mittelwertstatistik bekamen wir bei N = 171 ein $\bar{x}$ von 2.06. Die Varianz lag bei 0.20, die Standardabweichung bei 0.45.

Die Hyperämie schwankt bei Gesunden in einem Bereich von 32 - 45 ml/100 gr/min. Innerhalb dieser Grenzen lagen 64 Hyperämiewerte. Als $\bar{x}$ für die Hyperämie erhielten wir 38.6 ml/100 gr/min. Die Varianz lag bei 22.25, die Standardabweichung bei 4.72.

Für die große physiologische Schwankungsbreite in der Hyperämie sind Alter der Patienten und die Fehlerquellen, die in der Methode liegen, verantwortlich.

Deshalb soll Tabelle 33 einen Überblick über die Alters- und Geschlechtsverteilung der 64 Extremitäten geben, deren Hyperämie als normal zu bezeichnen ist.

Tabelle 33

Alter	<30	<40	<50	<60	<70	>70
N	7	15	18	17	7	-
♀	2	5	6	6	1	-
♂	5	10	12	11	6	-

Alters- und Geschlechtsverteilung bei den Gefäßgesunden.

Signifikant erhöhte Durchblutungen, ohne dem Krankheitsbilde hyperkinetischen Herzsyndroms zugeordnet werden zu können, waren bei 33 Extremitäten gemessen worden. Es war auch nicht möglich, diese Werte schon als pathologisch zu bezeichnen.

Das Alter, des aus fünf Frauen und zwölf Männern bestehenden Kollektivs, lag bei 37,1 Jahren im Durchschnitt, dem Geschlecht nach getrennt, war das Alter der Frauen bei 39,4 Jahren, das der Männer bei 36,2 Jahren.

$\bar{x}$ in Ruhedurchblutung war bei N = 33 2.71 ml/100 gr/min, die Varianz betrug 1.25, die Standardabweichung 1.12. $\bar{x}$ der Hyperämie war bei N = 33 67.2 ml/100 gr/min., die Varianz betrug 278.36, die Standardabweichung 16.68.

5.1.2. Die Extremitäten, deren Hyperämiedurchblutungswerte, unter den in 5.1.1. gefundenen Normwerten lagen, wurden im wesentlichen der Überprüfung mit den verschiedenen Pharmaka unterzogen.

5.1.3. Die Durchblutungsgrößen in den pathologischen Stadien I-IV nach FONTANE wurden statistisch erfaßt, wobei keine Trennung von weiblichen und männlichen Patientengut getroffen wurde, da der Unterschied in Bezug auf Größenordnung der Hyperämie statistisch nicht signifikant war.

Tabelle 33

	RUHE			HYPERÄMIE		
	$\bar{x}$	VARIANZ	SD	$\bar{x}$	VARIANZ	SD
Stadium I	2.17	1.70	1.30	29.2	1.03	1.01
Stadium II	2.03	1.44	1.20	23.9	5.52	2.35
Stadium III	2.10	1.91	1.38	15.7	5.96	2.44
Stadium IV	1.55	0.86	0.92	7.4	9.21	3.03

Darstellung der Durchblutungswerte in den einzelnen Schweregraden.

Tabelle 33 gibt die Schweregrade der einzelnen Stadien in Ruhedurchblutung und Hyperämie wieder.

In der Ruhedurchblutung ist zwischen den Stadien keine Signifikanz feststellbar, die Unterschiede der Hyperämie sind dagegen statistisch noch signifikant.

Der Mittelwert der pathologischen Durchblutung repräsentiert sich als $\bar{x}$ in der Hyperämie = 19.08 $\pm$ 2.21.

Im Vergleich zur normalen Durchblutung erweist sich dieser Hyperämiewert um 50.6 % reduziert. Dieses Ergebnis stimmt in etwa mit dem von PFLEGHAR (4) überein, der eine durchschnittliche Reduzierung von 54.7 % fand, die Reduzierungen von LINDBJERG(20) und LASSEN (1,18,19) bewegen sich von 65.8 % bis 68.8 %. AMERY, BOSSAERT und VERSTRATE (21) gaben keine prozentuelle Reduzierung bekannt.

Die Altersverteilung generell und die geschlechtsgetrennte Altersverteilung über die Stadien I - IV ist in Tabelle 34 dargestellt.

	♀+♂	♀	♂
STADIUM I	55.0	61.5	54.0
STADIUM II	54.5	49.2	57.1
STADIUM III	55.8	55.9	55.7
STADIUM IV	59.8	59.8	59.9

Tabelle 34 Alters- und Geschlechtsverteilung in den verschiedenen Schweregraden.

Man sollte die Aussagekraft dieser Aufstellung nicht überschätzen, eines geht allerdings mit Sicherheit hervor: die Angiopathien , läßt man einmal Primärerkrankungen und Geschlechtsverteilung außer acht, konzentrieren sich im wesentlichen auf das 6. Lebensjahrzehnt. Zur Geschlechtsverteilung sei nur gesagt:

erfahrungsgemäß erkranken Männer relativ häufiger und in einem früheren Lebensalter als Frauen. Als repräsentativ könnte man den Vergleich ♀:♂ des Stadiums I in obiger Tabelle hinstellen.

Einige weitere prägnante Gesichtspunkte in Bezug auf Alters- und Geschlechtsverteilung sind durch die folgenden Tabellen 35 und 36 gegeben.

Alter	<30	<40	<50	<60	<70	>70
STADIUM I	1	3	4	16	5	1
STADIUM II	2	2	6	15	15	5
STADIUM III	3	6	6	23	10	11
STADIUM IV	6	3	8	26	39	20
Σ	12	14	24	80	69	37

$\Sigma_{Total} = 236$

Tabelle 35 Häufigkeiten der pathologischen Hyperämie, eingeteilt nach Altersverteilung.

Alter		< 30	< 40	< 50	< 60	< 70	> 70
STADIUM I	♀	-	-	-	1	3	-
	♂	1	3	4	15	2	1
STADIUM II	♀	1	1	2	2	-	1
	♂	1	1	4	13	15	4
STADIUM III	♀	2	2	-	4	2	7
	♂	1	4	6	19	8	4
STADIUM IV	♀	3	1	2	10	13	9
	♂	3	2	6	16	26	11
Σ	♀+♂	12	14	24	80	69	37

$\Sigma_{Total} = 236$

Tabelle 36 **Häufigkeiten der pathologischen Hyperämie, eingeteilt nach Geschlechtsverteilung.**

5.2. Da sich die meisten Autoren, die mit Xenon 133 in der Angiologie arbeiten, in der Hauptsache mit der Muskeldurchblutung der unteren Extremität befassen, ist es verständlich, daß dementsprechend wenig Ergebnisse für die Unterarmdurchblutung vorliegen. PFLEGHAR (4) stellte eine Tabelle über normale und pathologische MDB auf, die in diesem Zusammenhang übernommen wurde.

	N	RUHECLEARANCE	HYPERÄMIECLEAR.
Gefäßgesund	12	4.39 ± 2.44	53.1 ± 21.1
Gefäßkrank	13	3.55 ± 1.41	26.8 ± 12.1

Diesen Ergebnissen sollen die in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Ergebnisse gegenübergestellt werden.

	N	RUHECLEARANCE	HYPERÄMIECLEAR.
Gefäßgesund	19	3.81 ± 1.10	60.6 ± 9.32
Gefäßkrank	32	2.87 ± 2.15	26.9 ± 13.08

Als unterschiedlich gestaltet sich nur die Hyperämieclearance in der Normaldurchblutung, wobei die eigenen Ergebnisse erhöht erscheinen, die Standardabweichung dagegen wesentlich kleiner war. Dieser Unterschied läßt sich nur aus dem unterschiedlichen Kollektiv erklären.
Ansonsten konnte eine fast vollständige Übereinstimmung erzielt werden. Die durchschnittliche Reduzierung der Hyperämiewerte der Kranken gegenüber den Gesunden beträgt bei PFLEGHAR (4) 49.6 %, die durchschnittliche Reduzierung in der vorliegenden Arbeit beträgt 55.6 %. Der Unterschied dieser Ergebnisse ist statistisch nicht signifikant.

Die erhöhte Clearance in Ruhedurchblutung und Hyperämie der Armmuskulatur gegenüber den Normwerten des m. tibialis anterior lassen sich primär darauf zurückführen, daß die funktionelle Kapazität des arteriellen Systems der gefäßgesunden Arme wesentlich größer ist als die von gefäßgesunden Beinen, BOLLINGER (23). Ein Kriterium dafür, daß relativ mehr Beine (82.6 %) als Arme (17.4 %) zur Untersuchung kamen, liegt wohl darin, daß Verschlüsse und Angiopathien wesentlich häufiger an den unteren Extremitäten auftreten. Deswegen und wegen des relativ geringen zur Verfügung stehenden Materials ist es nutzlos eine Alters- und Geschlechtsverteilung nach pathologischen Stadien zu treffen..

5.2.1. Bei 7 Armdurchblutungen wurden in Ruhe und Hyperämie signifikant erhöhte Werte gefunden, wobei nicht zu entscheiden war, ob diese Befunde bereits im pathologischen Bereich liegen oder nicht. Die Verdachtsdiagnose eines Hyperkinesiesyndroms bestätigte sich nach eingehender klinischer Untersuchung bei diesen Patienten nicht.
In Ruhedurchblutung erhielten wir ein $\bar{x} = 6.42$, die Varianz lag bei 32.32, die SD bei 5.69. In der Hyperämie erhielten wir ein $\bar{x} = 104.2$, bei einer Varianz von 557.13 und einer SD von 23.6.
Das Alter der 7 angegebenen Extremitäten betrug im Durchschnitt 39.2 Jahre.

5.3. Im Rahmen dieser Arbeit auf sämtliche diagnostischen Möglichkeiten der Xe-Clearance einzugehen, würde von der Thematik abgehen, zum anderen wäre die Fallzahl für die einzelnen interessanten Nebenergebnisse zu klein und hätten nur im Vergleich und in der Addition zu anderen Ergebnissen genügend große Aussagekraft. Diese Ergebnisse, im wesentlichen die

Diagnostik in der Gefäßchirurgischen Ambulanz und Station umfassend, wurden schon an anderer Stelle (PECHARTSCHEK, PFLEGHAR, 3,4) ausgewertet und dargestellt.

Nur kurz erwähnt seien die Untersuchungsergebnisse und statistische Auswertung von 3 Patienten, die von der Kardiologischen Abteilung der Klinik zur Sicherung der Diagnose überwiesen wurden. Bei diesen Patienten wurde sowohl Arm- als auch Beinmuskulaturclearance ermittelt.
Die klinische Diagnose: hyperkinetisches Herzsyndrom durch Arm- und Beindurchblutung bestätigt und statistisch ausgewertet, ergibt folgende Ergebnisse:

Extrem.	N	RUHE CLEARANCE	HYPERÄMIE CLEARANCE
Bein	6	3.35 ± 1.70	76.25 ± 24.31
		Varianz = 2.87	Varianz = 591.17
Arm	6	7.42 ± 2.04	101.05 ± 15.78
		Varianz = 4.17	Varianz = 248.81

Bei dieser Untersuchung war N = 6, untersucht wurden 2 Frauen und 1 Mann. Der Altersdurchschnitt lag bei 43.5 Jahren.

Auffallend beim hyperkinetischen Herzsyndrom sind die signifikant erhöhten Werte in Ruhedurchblutung und Hyperämie bei Arm und Bein. Sämtliche Ergebnisse waren im Durchschnitt zur Norm um 80 % erhöht.

6. ZUSAMMENFASSUNG

392 Extremitäten wurden der Xenon-Muskelclearance in Ruhedurchblutung und in reaktiver Hyperämie nach Belastung unterzogen. Bei 276 Extremitäten fanden wir auf Grund dieser Untersuchung von der Norm abweichende Durchblutungsgrößen. Diese wurden statistisch ausgewertet, den Ergebnissen entsprechend in die von FONTAINE angegebenen Schweregrade eingeteilt, und nach Alters- und Geschlechtsverteilung geordnet.
58 Armdurchblutungen wurden gemessen, 10 lagen eindeutig im Normbereich, 8 waren signifikant erhöht, ohne als pathologisch gewertet werden zu können. Bei 40 Armen war der Hyperämiewert pathologisch vermindert. Die Beindurchblutung wurde an 334 Extremitäten bestimmt, 64 lagen im Normbereich, 34 waren signifikant erhöht, ohne pathologisch verändert gewesen zu sein, 236 zeigten eine verminderte Durchblutung vom Stadium I - IV reichend. Insgesamt waren also bei 276 Extremitäten, in Bezug auf die Hyperämie, verminderte Durchblutungsgrößen anzutreffen, diesen stehen nur 116 normale Hyperämiewerte gegenüber.

Das bedeutet, daß 70.4 % aller im Rahmen dieser Untersuchung behandelten Patienten objektiv, subjektiv und zum großen Teil klinisch an Vasopathien litten, bzw. sich im Stadium von Praevasopathien befanden.

Dieses Ergebnis deckt sich im wesentlichen mit dem von PFLEGHAR (4), bei dessen Kollektiv von 206 Extremitäten, 71 % aller von ihm untersuchten Patienten als gefäßkrank zu bezeichnen waren.

6.1. Von 276 Extremitäten mit pathologisch erniedrigter Durchblutung wurden 172 einer Untersuchung über den vasoaktiven Effekt von verschiedenen Präparaten unterzogen. Sämtliche Ergebnisse wurden statistisch ausgewertet, und ausführlich in den einzelnen Abschnitten vorgestellt.
Tabelle 37 gibt nur die Irrtumswahrscheinlichkeiten in Ruhe und Hyperämie für die einzelnen Präparate wieder.

PRÄPARAT	Ruhe N	Ruhe IW	Hyperämie N	Hyperämie IW	
LAMURAN	23	> 0.1 %	20	[illegible]	AKUT-VERSUCH
HEXANITOL	6	< 5 % > 2 %	6	[illegible]	
DUSODRIL	17	> 1 %	17	> 0.1 %	
MF 707a 0.025	6	< 80 % > 70 %	6	10 %	
MF 707a 0.045	4	< 95 % > 90 %	4	[illegible]	
MF 707a 0.1	6	< 30 % > 20 %	6	[illegible]	
VASCUNICOL	14	60 %	14	[illegible]	
RONICOL RETARD	20	< 70 % > 60 %	20	< 5 % > 2 %	
HEXANICIT FORTE	24	< 2 % > 1 %	23	[illegible]	LANGZEIT-VERSUCH
VASCUNICOL	8	30 %	8	[illegible]	

Tabelle 37 Fallzahl und Irrtumswahrscheinlichkeit für die Berechnung der einzelnen Präparate in der Ruhedurchblutung und Hyperämie.

Aus dieser Tabelle geht hervor, daß sich im Akutversuch die Ruhedurchblutung, nach Gabe von LAMURAN ($\bar{d}$ = + 1.05) und DUSODRIL ($\bar{d}$ = + 1.42) signifikant erhöht, nach Gabe von HEXANITOL ($\bar{d}$ = - 1.98) signifikant erniedrigt hat, im Langzeitversuch wurde die Ruhedurchblutung nur nach HEXANICIT FORTE ($\bar{d}$ = + 0.53) signifikant angehoben.

Im Akutversuch hat sich nur nach Applikation von DUSODRIL ($\bar{d}$ = + 1.31) hochsignifikant gesteigert.

Im Langzeitversuch war die Hyperämie nur nach RONICOL RETARD ($\bar{d}$ = + 5.25) signifikant erhöht.

Die $\bar{d}$ - Werte sind für Ruhedurchblutung und Hyperämie aus den Tabellen 30 und 31 ersichtlich.

Die Signifikanzprüfung zwischen den Gruppen in der Hyperämie und Behandlung konnte nur für die Paare DUSODRIL - VASCUNICOL (Akutversuch) und DUSODRIL - LAMURAN einen signifikanten Unterschied bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von <5 % erbringen (Tabelle 29).

Das beweist rein rechnerisch die Überlegenheit des DUSODRIL über die anderen verglichenen Präparate.

6.1.1. Um einen abgerundeten Eindruck über die Effektivität der einzelnen Medikamente gewinnen zu können, soll an dieser Stelle noch auf die Muskeldurchblutungen eingegangen sein, bei denen nach Gabe des Pharmakons eine mehr oder weniger ausgeprägte Steigerung des Durchblutungsvolumens festgestellt werden konnte. Da es außerordentlich schwierig ist, auf Grund der angestellten Untersuchungen und statistischen Auswertungen, bei unserem relativ kleinen und unterschiedlich zusammengesetzten Patientenkollektiv eine gültige Aussage über die einzelnen Medikamente, und über den Vergleich untereinander machen zu können, erscheint es als sinnvoll, die erzielten Mehrdurchblutungen im Vergleich zur Voruntersuchung statistisch zu erfassen.

Diese Untersuchung beschränkt sich nur auf die Werte der Hyperämie.
Zunächst die verbesserten Hyperämiewerte, die im Akutversuch von den einzelnen Präparaten erzielt werden konnten:

LAMURAN:

Gesamtzahl der behandelten Extremitäten: N = 34
Zahl der verbesserten Extremitäten-MDB : N = 11

vorher	25,3	15,2	13,7	25,0	8,7	8,7	11,8	3,4	4,4	3,7	14,8
nachher	30,7	18,0	23,4	26,2	10,0	11,8	13,9	12,7	10,0	6,4	20,2

Mittelwertstatistik vor Behandlung : $\bar{x}$ = 12,24 ± 7,67
Mittelwertstatistik nach Behandlung : $\bar{x}$ = 16,66 ± 7,67
Differenzwertstatistik : $\bar{d}$ = 4,45 ± 2,92
Signifikanzberechnung : $t_{emp.}$ = 5,05

Das bedeutet nach dem tabellarischen t einen hochsignifikanten Unterschied mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,1 %.

HEXANITOL:

Gesamtzahl der behandelten Extremitäten: N = 8
Zahl der verbesserten Extremitäten-MDB : N = 1

Der Ausgangswert der verbesserten Durchblutung lag fast schon im Normbereich, und wurde nur unwesentlich (0,8 ml/100 gr.) angehoben. Sämtliche anderen Werte der Hyperämie verschlechterten sich.

DUSODRIL:

Gesamtzahl der behandelten Extremitäten: N = 30
Zahl der verbesserten Extremitäten-MDB: N = 8

vorher	8,4	9,5	18,5	11,9	21.4	19.8	6.0	27.8
nachher	10.3	13.9	22.9	13.7	23.2	21.1	9.2	44.2

Mittelwertstatistik vor Behandlung: $\bar{x} = 15.41 \pm 7.59$
Mittelwertstatistik nach Behandlung: $\bar{x} = 19.81 \pm 11.29$
Differenzwertstatistik: $\bar{d} = 4.40 \pm 4.99$
Signifikanzberechnung: $t_{emp.} = 2.48$

Nach dem $t_{tab.}$ ist gerade noch ein signifikanter Unterschied mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % festzustellen.

MF 707a Dosierung 0.025 mg/kg:

Bei 6 behandelten Fällen war nur bei einer Extremität eine Durchblutungssteigerung möglich. Alle anderen Werte verschlechterten sich nach Gabe des Präparates.

MF 707a Dosierung 0.045 mg/kg:

Gesamtzahl der behandelten Extremitäten: N = 4
Zahl der verbesserten Extremitäten-MDB : N = 3

MF 0.045

vorher	14.3	7.4	6.5
nachher	19.0	15.0	8.4

Mittelwertstatistik vor Behandlung: $\bar{x} = 9.40 \pm 4.26$
Mittelwertstatistik nach Behandlung: $\bar{x} = 14.13 \pm 5.35$
Differenzwertstatistik: $\bar{d} = 4.73 \pm 2.85$
Signifikanzberechnung: $t_{emp.} = 2.82$

Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 10 % ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Vor- und Kontrollmessung.

MF 707a Dosierung 0.1 mg/kg:

Gesamtzahl der behandelten Extremitäten: N = 8
Zahl der verbesserten Extremitäten-MDB : N = 3

vorher	10.0	7.5	9.8
nachher	12.7	14.9	13.7

Mittelwertstatistik vor Behandlung: $\bar{x} = 9.10 \pm 1.39$
Mittelwertstatistik nach Behandlung: $\bar{x} = 13.76 \pm 1.10$
Differenzwertstatistik: $\bar{d} = 4.66 \pm 2.44$
Signifikanzberechnung: $t_{emp.} = 3.30$

Nach dem $t_{tab.}$ fand sich bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 7,5 % kein signifikanter Unterschied.

VASCUNICOL KIV-2 (Akutversuch)

Gesamtzahl der behandelten Extremitäten: N = 14
Zahl der verbesserten Extremitäten-MDB: N = 9

vorher	5.5	4.1	14.9	6.5	5.8	7.3	17.1	10.0	11.2
nachher	9.7	6.1	16.0	11.3	8.1	22.3	21.4	15.6	15.3

Mittelwertstatistik vor Behandlung: $\bar{x}$ 9.15 $\pm$ 4.50
Mittelwertstatistik nach Behandlung: $\bar{x}$ 13.97 $\pm$ 5.64
Differenzwertstatistik: $\bar{d}$ 4.82 $\pm$ 4.08
Signifikanzberechnung: $t_{emp.} = 3.54$

Der Unterschied von Vor- und Akutmessung war mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % hoch signifikant.

Dieselbe Prüfung auf die Präparate im Langzeitversuch angewandt, zeigte folgende Ergebnisse:

RONICOL RETARD:

Gesamtzahl der behandelten Extremitäten: N = 20
Zahl der verbesserten Extremitäten-MDB : N = 12

vorher	2.4	5.2	10.3	3.9	14.6	15.8	9.6	10.3	7.4	8.2
nachher	32.9	31.9	11.5	5.7	16.8	24.0	32.8	24.9	12.4	9.4

vorher	4.2	16.7
nachher	8.1	20.3

Mittelwertstatistik vor Behandlung: $\bar{x} = 9.05 \pm 4.77$
Mittelwertstatistik nach Behandlung: $\bar{x} = 19.22 \pm 9.23$
Differenzwertstatistik: $\bar{d} = 10.17 \pm 10.80$
Signifikanzberechnung: $t_{emp.} = 3.25$

Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % zeigt sich ein hoch signifikanter Unterschied zwischen Vor- und Kontrollmessung der verbesserten Hyperämiewerte.

HEXANICIT FORTE:

Gesamtzahl der behandelten Extremitäten: N = 24
Zahl der verbesserten Extremitäten-MDB : N = 10

vorher	16.0	22.1	18.6	20.6	7.4	9.2	21.0	22.4	3.4	4.5
nachher	21.4	32.2	38.7	36.7	25.0	18.1	22.2	31.9	23.1	6.5

Mittelwertstatistik vor Behandlung: $\bar{x}$ 14.52 $\pm$ 7.61
Mittelwertstatistik nach Behandlung: $\bar{x}$ 25.58 $\pm$ 9.63
Differenzwertstatistik: $\bar{d}$ 11.06 $\pm$ 7.02
Signifikanzberechnung: $t_{emp.} = 4.98$

Es zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $>0,1$ %

VASCUNICOL KIV-2 (Langzeitversuch):

Gesamtzahl der behandelten Extremitäten: N = 10
Zahl der verbesserten Extremitäten-MDB : N = 5

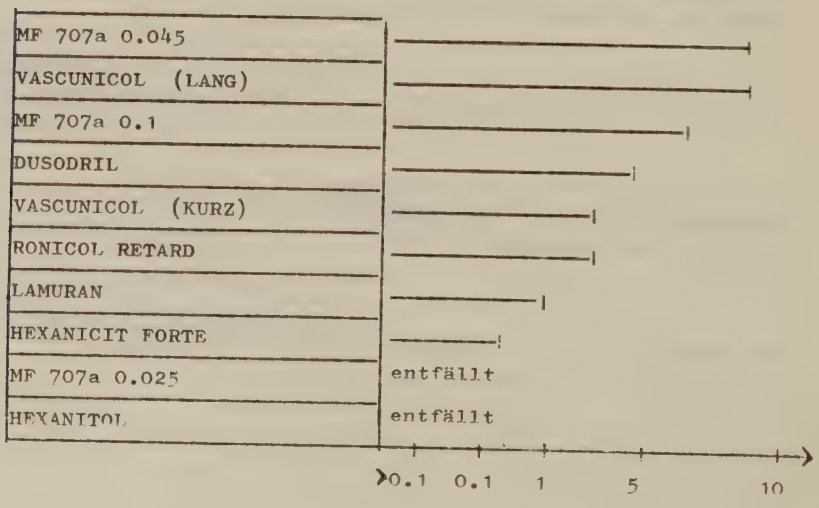
vorher	14.9	5.8	7.3	11.2	17.4
nachher	19.4	7.8	13.8	15.3	39.2

Mittelwertstatistik vor Behandlung: $\bar{x}$ 11.32 ± 5.45
Mittelwertstatistik nach Behandlung: $\bar{x}$ 19.10 ± 11.98
Differenzwertstatistik: $\bar{d}$ 7.78 ± 7.99
Signifikanzberechnung: $t_{emp.} = 2.17$

Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 10 % erweist sich der Unterschied als nicht signifikant.

6.1.2. Abbildung 9 gibt nun einen Überblick, wie sich die Irrtumswahrscheinlichkeiten für die Signifikanzen der einzelnen Präparategruppen verteilen, wobei nur die verbesserten Hyperämiewerte nach Applikation der verschiedenen Pharmaka berücksichtigt wurden.

Abbildung 9 Irrtumswahrscheinlichkeiten der Signifikanzen



Bei zwei Medikamenten (HEXANITOL und MF 707a Dos.0.025 mg/kg) konnte jeweils nur 1 Hyperämiewert gesteigert werden, somit war eine statistische Erfassung unmöglich.

Im Akutversuch waren von fünf statistisch ausgewerteten Präparaten nur zwei hochsignifikant im Vergleich zur Voruntersuchung. DUSODRIL war mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % gerade noch signifikant erhöht.

Im Langzeitversuch zeigte sich von drei geprüften Präparaten nur bei RONICOL RETARD und HEXANICIT FORTE eine signifikante Erhöhung.

Interessant war, daß sich bei VASCUNICOL im Langzeitversuch mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 10 % kein signifikanter Unterschied ergab, im Akutversuch aber mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % eine deutlich signifikante Erhöhung gefunden werden konnte.

Bei statistisch erfaßten Präparatewirkungen dieser kleinen Untersuchung, fand sich noch ein weiteres Moment, das von Interesse ist, nämlich der Vergleich von Gesamtfallzahl der mit einem bestimmten Medikament behandelten Extremitäten zur Zahl der verbesserten Hyperämiewerte. (Siehe Tabelle 38).

		N_G	N_V	N_G/N_V i. %	
AKUT-VER-SUCH	LAMURAN	34	11	32 %	
	HEXANITOL				
	DUSODRIL	30	8	27 %	
	MF 707a 0.025				47 %
	0.045	4	3	75 %	
	0.1	8	3	38 %	
	VASCUNICOL	14	9	64 %	
LANG-ZEIT-VER-SUCHE	RONICOL RETARD	20	12	60 %	
	HEXANICIT FORTE	24	10	42 %	50 %
	VASCUNICOL	10	5	50 %	

Tabelle 38 Gesamtfallzahl und verbesserte Fälle für die einzelnen Präparate, und prozentueller Anteil. (N_G = Gesamtfallzahl, N_V = verbesserte Hyperämiewerte)

Im Durchschnitt fand man im Akutversuch im Vergleich zur Gesamtzahl der behandelten Extremitäten, daß bei 47 % der Fälle eine Verbesserung des Hyperämievolumens eintrat. Im Langzeitversuch lag der Durchschnitt für diese Präparate bei 50 %. Der geringe Unterschied beweist, wie auch auf dem Wiener Symposion für Vasoaktive Pharmakotherapie 1968 (14) berichtet wurde, daß der Akutversuch bei peripheren Durchblutungsstörungen eine klinische Bedeutung besitzt, vor allem was den Wirkungstrend und die Wahl eines bestimmten Medikaments zur Langzeitbehandlung betrifft.

6.2. Beim Behandler, der bei einem Patienten die Diagnose: periphere Durchblutungsstörungen stellt, erhebt sich die Frage, welches und in welcher Form das optimale Medikament wäre, um dieser Krankheit wirkungsvoll zu begegnen? Diese Frage kann auch diese Arbeit nicht entschieden beantworten. Denn gerade wie die Doppelversuche zeigen konnten, ist der Effekt desselben Präparates bei verschiedenen Patienten unterschiedlich zu beurteilen.

Warum sind diese Differenzen vorhanden?
Als wesentliche Faktoren spielen dabei eine Rolle:

a) Grundkrankheiten
b) Disponierende Krankheiten (Diabetes mellitus, Hypertonie, Herzkrankheiten)
c) Alter der Patienten
d) Schweregrad der Erkrankung
e) Risikofaktoren (Hyperlipidämie, Übergewicht, körperliche Inaktivität, Rauchen) HARTMANN, G. (24).

Diese Faktoren, die in die Wirkungsweise eines solchen Medikaments eingreifen können, und deshalb mit Recht fünf "Unbekannte" genannt werden könnten, machen eine konkrete Aussage über ein Medikament in dieser Komplexität fast unmöglich.

Trotzdem sollte man nicht übersehen, daß auch in der freien Praxis die Patienten mit eben diesen "Unbekannten" zur Behandlung kommen, wie es in der klinischen Überprüfung der aufgeführten Präparate der Fall war. Das heißt, solange keine gezielte Behandlung der peripheren Durchblutungsstörung, also eine spezifische Mehrdurchblutung für einen lokalen minderdurchbluteten Bezirk möglich ist, und das bedingt ein genaues Wissen um die Wirkungsweise und Angriffspunkte für ein gezieltes therapeutisches Vorgehen im erkrankten Muskel, ist nur, wie in dieser Untersuchung geschehen, der vasoaktive Effekt eines bestimmten Medikaments im umschriebenen Bereich möglich.

7. LITERATURVERZEICHNIS

ABRAMS, M.E., D.J.P. BARKER, W.H.J., BUTTERFIELD: (5)
The effect of reserpine, noradrenalin and adrenalin on reactive hyperemia in the human foream.
Clin.Sci. 29, 565 (1965)

AMERY, A., H. BOSSAERT, H. VERSTRAETE: (21)
Muscle blood flow in normal and hypertensive subjects.
Americ.Heart J. Vol. 78, No. 2 (1969)

BOLLINGER, A.: (23)
Durchblutungsmessung in der klinischen Angiologie.
Verl. Hans Huber, Bern, Stuttgart (1969)

BREMBACH, H.: (15)
Klinische Erfahrungen mit einem Rauwolfia-Alkaloid Raubasin (LAMURAN) bei arteriellen, venösen und lymphatischen Zirkulationsstörungen.
Med.Welt Nr. 6 (1970)

BROWNLEE, G.: (13)
The use and abuse of vaso dilator drugs.
Angiologie 17, 186 (1966)

CONN, H.D. jr.: (8)
Equilibrium distribution of radioxenon in tissue: Xenonhaemoglobin association curve.
J.appl. Physiol. 16, 1065 (1961)

DUSODRIL - Zur Förderung der peripheren und cerebralen Durchblutung.
Herausgegeben vom Roland-Werk, Essen (16)

FONTAINE, L.: Chimie Thérap.

KAPPERT, A.: Praxis 55: 806 (1966)

KAPPERT, A.: Zeitschr. f. Therapie 5, 82 (1967)

GOLENHOFEN, K., G. HILDEBRANDT: (6)
Die Reaktion der menschlichen Muskelgefäße auf Durchblutungsdrosselung.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 246, 492 (1957)

GOODMAN, L.S., A., GILMAN: (10)
The pharmacological basis of therapeutics.
The MaxMillan Co., New York (1966)

GOTTSTEIN, U., R., FELIX, H.D., FLAD, J., SEDLMEYER: (11)
Untersuchungen zur Wirkung von Nikotinsäure und Adenosinmonophosphat auf Haut- und Muskeldurchblutung von Gefäßgesunden und Kranken mit peripheren Durchblutungsstörungen.
Zeitschr. Kreislaufforsch. 55, 970 (1966)

HARTMANN, G.: (24)
Heutige Möglichkeiten einer Arteriosklerose-Prophylaxe.
Österr.Ärztezeitung, 22.Jhrg., Heft 6 (1967)

HYMAN, C.: (9)
Symposion on Clinical Evaluation of Testing Methods of Vasoactive Drug Effects.
ROM (1968)

KETY, S.S.: (26)
The theory and applications of the exchange of inert gas at lungs and tissues.
Pharmacolog. Rev. 3, 1 (1951)

KLEMM, J.: (25)
Besitzt die 133-Xenon-Clearance-Methode zur Muskeldurchblutungsbestimmung klinische Routinereife?
in "Radionuklide in Kreislaufforschung und Kreislaufdiagnostik".
5. Jahrestagung der Gesellschaft für Nuclearmedizin in Wien 1967.

LASSEN, N.A., J. LINDBJERG, O., MUNCK: (1)
Measurement of blood flow through the skeletal muscle by intramuscular injection of 133 Xenon.
Lancet 1, 686 (1964)

LASSEN, N.A.: (18)
Muscle blood flow in normal men and in patients with intermittent claudication evaluated by simultaneous 133 Xe and 24 Na clearance.
J.Clin. Invest. 43, 1805 (1964)

LASSEN, N.A., J.F., LINDBJERG, J., DAHN: (19)
Validity of the 133 Xenon method for measurement of muscle blood flow evaluated by simultaneous venous occlusion plethysmography: Observations in the calf of normal men and in patients with occlusive vascular desease.
Circ.Res. 16, 187 (1965)

LINDBJERG, J., O. MUNCK, N.A. LASSEN: (2)
Skeletal muscle blood flow determined by intramuscular injection of Xe-133.
Kopenhagen, Diabetes, Vol.15, No.5, S.323 (1964)

LINDBJERG, J.F.: (7)
Leg muscle blood flow measured with 133 Xenon after ischemic periods and after muscular exercise performed during ischemia.
Clin.Sci 30, 399 (1966)

LINDBJERG, J.F.: (20)
Diagnostic application of the 133 Xenon method in peripheral arterial disease.
Scand.J.Clin. Laborat.Invest. 17, 589 (1965)

LINDBJERG, J.F. et al.: (22)
The fat content of leg muscles determined by intramuscular injection of Xe-133.
Kopenhagen, Diabetes, Vol. 15, No.5 (1966)

PECHARTSCHEK, W.D.: (3)
Die 133-Xenon-Muskel-Clearance.
Inaug. Diss. 1960 , München

PFLEGHAR, F.: (4)
Untersuchungen über die Verwendbarkeit der 133-Xenon-Muskel-Clearance in der angiologischen Diagnostik.
Inaug. Diss. 1969, München

VASCUNICOL - Medizinisches Exposée (17)
Herausgegeb. von C.H. Boehringer-Sohn, Ingelheim
BRATTGARD, S.O. : Arzneimittelforschung 16, 145 (1966)
BRATTGARD, R.,
HARTHON, I.G.L.,

Vasoaktive Pharmakotherapie bei Durchblutungsstörungen, (14)
Wien, Symposion 5. - 7.12.1968.

ZERKOWITZ, A., G. HOPPE, G. BUBLITZ: (12)
Untersuchungen zur Wirksamkeit gefäßaktiver Medikamente mit der 133-Xenon-Muskel-Clearance.
D. Med. Welt, 32, 1969

IM TEXT NICHT ZITIERTE LITERATUR

1. Acta VI Internationalis Angiologorum Congressus
Barcelona, 1967
Hrsg. Editorial Cientifico-Medica, Barcelona,
Swets & Zeitlinger N.V., Amsterdam

2. ALEXANDER, K.:
Die diabetischen Angiopathien.
Münchn.Med.Wschr. Heft 15 (1970), S. 690-696

3. BECKMANN, R., M. PETITH:
Inosit: Neuere experimentelle und klinische Befunde.
Med.Welt Nr. 4 (1970)

4. BRANDSTÄTTER, H.G.:
Muskeldurchblutungsmessungen an den unteren Extremitäten bei Patientinnen mit bestrahlten Uteruskarzinomen mit Hilfe der 133-Xe-Clearance-Methode vor und nach Therapie mit Venoruton 300.
Inaug.Diss. München (1969)

5. Deutscher Röntgenkongreß 1968, Hamburg
Herausgeg.: F. Gauwerky
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1968)

6. FISCHER, H.:
Die Bedeutung der terminalen Strombahn und ihrer Durchblutung bei der venösen Insuffizienz des Unterschenkels und deren Folgeerscheinungen.
Therapiewoche 19, Nr. 22 (1969)

7. HEINRICH, F., K. SCHULTIS:
Die Therapie des arteriellen Gefäßverschlusses.
Med.Welt Nr. 18 (1967)

8. HOLZMAN, G.B.:
Measurement of muscle blood flow in the human forearm with radioactiv Krypton and Xenon.
Circ. 30, 27 (1964)

9. HYMAN, C., R.L.,PALDINO, B.A., ZIMMERMANN:
Local regulation of effectiv blood flow in muscle.
Circ. Res. 12, 176 (1963)

10. KLEPZIK, H.:
Herz und Gefäßkrankheiten.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1968)

11. KÖSTER, R.:
Zur gegenwärtigen Situation und Problematik der Angiologie.
Hippokrates Jg. 41, Heft 1 (1970)

12. Medical and Surgical Angiological Therapy.
Rome, May 1968
Editor: V. Becattini, C.E.P.I. - ROME (1968)

13. RATSCHOW, M.:
Angiologie
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1959)

14. SANWALD, R.:
Biochemie der Arteriosklerose
Hippokrates, Heft 24 (1969)

15. SCHIMMLER, W.:
Diabetes mellitus und Arterienelastizität
Münchn.Med.Wschr. Heft 15, (1970)

16. TØNNESEN, H.K., P.SEJRSEN:
Washout of 133 Xenon after intramuscular injection and direct measurement of blood flow in sceletal muscle.
Scan. J. of Clin. and Laborat. Invest. S.71, 25, No. 1 (1970)

17. TRAP-JENSEN, J. et al:
Capillary permeability in human sceletal muscle measured by local injection of 51-Cr-EDTA and 133 Xenon.
Scand.J. of Clin. and Laborat. Invest. S.17, 25, No. 1 (1970)

18. WANJURA, H.-J., K. TAUSCHWITZ:
Ein Beitrag zur Diagnostik und Therapie peripherer Durchblutungsstörungen.
Dtsch.Med.Journ. 12 (1969)

LEBENSLAUF

Am 6. Januar 1945 wurde ich in Berching/Oberpfalz als Sohn des damaligen Stabsfeldwebels und jetzigen Kriminalhauptmeisters Johann Fraitzl und seiner Ehefrau Anna, geb. Kury geboren.
Aufgewachsen bin ich in Elsendorf/Kreis Mainburg, wohin meine Eltern nach Kriegsende zogen. Dort besuchte ich die ersten drei Volksschulklassen. Nach der Versetzung meines Vaters 1953 nach München, war ich in der 4. und 5. Klasse Schüler der damaligen Volksschule an der Gabelsberger-Straße.

Von 1956 bis 1965 besuchte ich das Humanistische Ludwigsgymnasium in München, an dem ich 1965 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1965/66 begann ich das Studium der Zahnmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Die naturwissenschaftliche Vorprüfung bestand ich im Herbst 1966, die zahnärztliche Vorprüfung im Frühjahr 1968.

Von Januar 1969 bis Frühjahr 1970 war ich Doktorand in der Röntgenabteilung der II. Medizinischen Universitätsklinik.

Die zahnärztliche Prüfung legte ich nach meinem 10. Fachsemester in den Monaten August bis Januar 1971. an der Universität München ab.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. M. M. Forell danke ich für die Mitberichterstattung, Herrn Priv.-Doz. Dr. P. Dieterle für seine Bemühungen als Berichterstatter.

Herrn Oberkonservator Dr. J. Klemm,AOR und Leiter der Röntgenabteilung der II. Medizinischen Universitäts-Klinik, gilt mein besonders herzlicher Dank.

Herr Dr. Klemm gab die Anregung zu dieser Arbeit, und hat mich während der praktischen Tätigkeit am Patienten, während der theoretischen Auswertung der Ergebnisse und beim Schreiben der Dissertation jederzeit bereitwillig beraten und großzügig gefördert.

Den Stationsärzten der Stationen 3b und 14 der II. Medizinischen Klinik, den Herren Dr. M. Probst und Dr. P. Bottermann bin ich für die Zuweisung vieler Patienten verbunden.